

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

214
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PAUL POINGLOUX

Né le 9 août 1892 à Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

L'HERPÈS

SES RAPPORTS AVEC L'ENCÉPHALITE
DITE LÉTHARGIQUE

Président : JEANSELME, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1923

214

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

N° 214

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PAUL POINCLOUX

Né le 9 août 1892 à Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

L'HERPÈS
SES RAPPORTS AVEC L'ENCÉPHALITE
DITE LÉTHARGIQUE

Président : JEANSELME, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen : M. ROGER

Professeurs : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHERT
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale.....	DESGREZ
Bactériologie	BESANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.....	Marcel LABBE
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils.....	Pierre DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.....	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELMÉ
Clinique des maladies du système nerveux.....	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses.....	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LEGUEU
Clinique d'accouchements	JEANNIN
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.....	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILÉAU
Clinique de Propédeutique	SERGEANT

Agrégés en exercice : MM.

ABRAMI	FIESSINGER	LEMIERRE	RICHAUD
ALGLAVE	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BASSET	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BAUDOUIN	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ (A.)
BLANCHETIERRE	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
BRANCA	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CAMUS	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHAMPY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LABBE (Henri)	MULON	VILLARET
CHIRAY	LAIGNEL	OKINCZYC	
CLERC	LAVASTINE	PHILIBERT	
DEBRE	LANGLOIS	RATHERY	
DESMAREST	LARDENNOIS	REITERER	
DUVOIR	LELORIER	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



POUR LES MIENS

J'aurais aimé cacher ces lignes en un lieu secret de ce travail et non les exposer au seuil même. Que leur titre les protège : leur essence les destine aux seuls miens, dont l'indulgence les couvrira.

J'offre ce modeste travail à ma femme, à qui je dois en tout d'être meilleur que je n'eusse été sans elle.

Je le dédie à ceux de mes morts avec qui je vis en pensée.

Je le dédicace à ceux qui sont près de mon cœur et dont l'amitié, cependant aveugle à mes défauts, saura deviner ici des noms dont le détail, même attentif, risquerait d'offenser la vérité : on est parfois riche d'amis ignorés ; on tient souvent pour amis des êtres qui se gaussent secrètement de vous.

Je le présente enfin à tous mes Maîtres, avec humilité et reconnaissance. Je m'excuserai tout spécialement des faiblesses de mon travail auprès de mon bon Maître, M. le docteur Riche, qui, par sa bienveillance, me permit de naître à l'art médical et, par son exemple, fit de moi un artisan aimant son métier.

Je m'excuserai encore auprès de mon « patron », d'une si affectueuse bienveillance, M. le professeur agrégé Basset, qui, chaque jour depuis onze ans, me montre la puissance

d'un maître sur le développement d'un disciple et comme on peut demeurer éloigné de tant de dons, pour être comblé d'une amitié qui me confère espoir, fierté et joie.

Ce m'est, enfin, un agréable honneur de remercier M. le docteur Levaditi et M. le docteur Fournier dans le laboratoire et dans le service desquels j'ai élaboré cette thèse, empruntant au premier le trésor de ses expériences, au second quelques reflets de son lumineux esprit.

Je me flatte que l'enchaînement des idées ait placé en fin de ces lignes ceux qui eussent été l'honneur des propos liminaires; c'est qu'ils furent mes plus récents tuteurs intellectuels; les pages qui suivront sont nées de leur influence. Il me paraît juste que les désigne la marque la plus neuve de ma gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Professeur de clinique des maladies cutanées
et Syphilitiques

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous fit l'honneur de vouloir bien
présider notre thèse et de nous confier quel-
ques recherches expérimentales en son labo-
ratoire de l'Hôpital Saint-Louis, ce dont
nous ressentons une reconnaissance infinie.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVADITI

Chef de service à l'Institut Pasteur

En hommage de profonde gratitude.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS :

M. M.

D^r PICQUÉ, Chirurgien de l'hôpital Lariboisière,
1911-12 ;

D^r SCHWARTZ, Chirurgien de l'hôpital Cochin
1912-13 ;

D^r GANDY, Médecin de l'hôpital Cochin 1913 ;

D^r LEGUEU, Professeur de clinique des voies uri-
naires de l'hôpital Necker, 1913-14 ;

D^r GOSSET, Professeur de Clinique chirurgicale,
Chirurgien de la Salpêtrière, 1914 ;

D^r RICHE, Chirurgien de l'hôpital Tenon, 1917-18 ;

D^r BELIN, Médecin de la Charité, 1919-20 ;

D^r OMBREDANNE, Professeur agrégé à la clinique
chirurgicale des Enfants Malades, 1920-21 ;

D^r FOURNIER, Médecin de l'hôpital Cochin, 1921-
22-23.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

La curiosité et la méthode scientifiques, s'exerçant sur le problème des maladies de cause inconnue, engendrant maints travaux expérimentaux, ont conduit récemment à la découverte du virus de l'herpès. Les inoculations aux animaux, suivies de lésions inattendues, enrichirent le résultat escompté par une trouvaille surprenante : le virus de l'herpès apparaissait analogue à celui de l'encéphalite de von Economo.

Par cela même, l'herpès, tenu longtemps pour lésion banale, considéré comme symptôme surtout, et non comme entité, est devenu une affection autonome, avec sa cause efficiente, ses circonstances étiologiques, ses formes cliniques, son histologie pathologique.

L'importance du terrain, ici comme ailleurs, s'est révélée, à tel point, semble-t-il, que les formes cliniques de l'herpès, déjà si différentes, étendues du simple « bouton de fièvre » aux récides tenaces accompagnées de troubles nerveux intenses, paraissent pouvoir s'enrichir de façon prodigieuse en incorporant l'encéphalite dite léthargique. Le même virus (ou deux virus fort voisins) cultivant en des terrains inégalement résistants va provoquer : à un extrême la lésion cutanée, banale, simple,

éphémère, sans signes nerveux ; à l'autre, l'encéphalite, singulière, complexe, durable.

Il y a plus : l'herpès, ainsi révisé, prend encore de l'importance et en perd tout à la fois.

Il en prend, si on considère qu'il est le maillon nouvellement forgé d'une chaîne longue, étendue de la poliomyélite aiguë aux lésions ectodermiques que l'expérimentateur provoque avec le virus kératogène de la salive.

Il en perd, en prenant place dans un cadre nosologique où se rangent des maladies aussi graves que la rage, l'encéphalite épidémique, la maladie de Heine-Medin.

Le rapprochement de ces formes morbides, leurs analogies anatomiques, la parenté de leurs agents causals, qui sont tous des virus filtrant, conduisent, par la vue d'ensemble qu'on en prend, à concevoir un chapitre nouveau de la pathologie : le chapitre des « Ectodermoses », pour employer des maintenant et mettre en quelque sorte en exergue l'expression de notre Maître M. Levaditi.

Ectodermoses dermo ou neurotropes, ou dermo-neurotropes, suivant les inégales résistances locales des terrains, suivant aussi l'affinité plus vive d'un virus donné pour tel ou tel tissu, telles cellules même d'un organisme développé à partir de trois feuillettes embryonnaires, le virus ne proliférant bien que dans les couches nées d'un de ces feuillettes : l'ectoderme.

Nous allons essayer, dans ce modeste travail, de présenter les notions acquises qui permettent de grouper, comme nous venons de l'esquisser, des faits longtemps disparates. En outre, et malgré ce que notre effort pourra présenter de prématuré, de téméraire et de spéculatif, nous

tenterons de construire une pathogénie de l'herpès, de deviner quelle filiation de phénomènes conduit à l'éclosion encéphalitique; nous tâcherons à serrer de près les expériences dont le nombre et la variété autorisent, croyons-nous, cet essai hypothétique.

Pour humble qu'elle soit, nous ne pouvons nous défendre d'élever en hommage à PASTEUR cette revue générale des connaissances actuelles de l'herpès, son virus, ses déterminations nerveuses. On est confondu d'admiration, de respect et d'enthousiasme en voyant quelles découvertes la méthode pasteurienne permet toujours et qu'il a fallu tant d'années depuis sa mort pour enrichir le domaine des maladies à virus invisibles dont le Maître avait construit le premier édifice, définitivement, sans retouches possibles, en étudiant, comprenant et guérissant la rage.

HISTORIQUE

Herpès vient d'un mot grec, lui-même tiré d'un verbe qui signifie : ramper.

Chez les Grecs et les Latins, le mot « herpès » servait à désigner la plupart des affections de la peau, à allure ulcéreuse et à marche « rampante », lente et extensive.

Dans cette confusion, le zona semble avoir été identifié déjà au temps de Celse et de Pline.

Les Arabes ont conservé au mot « herpès » la même signification très générale.

Pendant la Renaissance, il en était encore ainsi. Puis ce vocable d'origine étrangère fut remplacé par un autre : « dartre », mot d'origine difficile à préciser, probablement celtique. Jusqu'à l'œuvre de Lorry (1777), le mot « dartre » sert donc à nommer tout ce que désignait auparavant « herpès », c'est-à-dire la généralité des maladies de peau. Lorry, auquel on doit la première tentative de classification dermatologique, réemploie le mot « herpès », mais l'applique à des affections disparates.

Le grand médecin anglais, Willan, et son élève Bateman, à la fin du dix-septième siècle, entreprennent de classer les affections de la peau en prenant pour base leurs lésions élémentaires. Pour Willan, déjà, l'herpès est une

maladie vésiculeuse à caractères particuliers. Pour Bateman, c'est « une éruption qui suit ordinairement une marche régulière dans son accroissement, sa maturité et son déclin et qui se termine en dix, douze ou quatorze jours ». Willan et Bateman distinguent six variétés d'herpès :

1° Herpès phlycténoïdes; 2° herpès zoster; 3° herpès circinatus; 4° herpès labialis; 5° herpès preputialis; 6° herpès iris.

Au début du dix-neuvième siècle, Biette, le médecin de Saint-Louis, Cazenave et Schedel, ses élèves, font pénétrer en France la classification des deux médecins anglais. Mais Alibert lutta contre cette doctrine et tenta de remettre en honneur le mot « dartre ». Il appelle olophlyctide tout ce qui est vésiculeux; il distingue plusieurs variétés d'olophlyctides. A cette époque, on le voit, la dermatologie était surtout une question de mots.

La classification willanique prévalut, d'ailleurs, malgré les travaux d'Alibert.

Vint Gibert, dont le traité des maladies de la peau (t. I^{er}, p. 206), contient la définition suivante :

L'herpès est « une affection cutanée assez souvent aiguë, caractérisée par l'éruption de petites vésicules réunies en groupes, qui grossissent successivement, deviennent opaques et se terminent par des croûtes plus ou moins légères, ou se sèchent même sans formation de squames notables, dans un espace de temps qui varie de dix à quinze ou vingt jours ».

En Allemagne, Hébra adopta aussi la conception de Willan, qui prévalait en Angleterre.

Un peu avant le milieu du dix-neuvième siècle, grâce aux travaux de Bazin et Boerensprung, on distrait du genre herpès trois des variétés admises par Willan :

1° L'herpès circiné, qui entre dans le cadre des trychophities ;

2° L'herpès zoster ;

3° L'herpès iris qui correspond à l'hydroa vésiculeux.

Au milieu du dix-neuvième siècle, les notions cliniques sont précisées. L'herpès est connu à peu près tel que nous l'envisageons actuellement. Les discussions vont dès lors s'amorcer sur sa nature et ses causes.

En 1855, Bazin distingue deux grandes variétés d'herpès : a) les herpès de cause interne qui sont des manifestations se rapportant à la constitution humorale du sujet ; b) les herpès de cause externe, dus à l'action sur la peau de substances irritantes.

En 1876, Guibout admet :

1° Les herpès de cause externe ;

2° Les herpès de cause interne, « idiopathiques » ;

3° Les herpès critiques, symptomatiques des fièvres ;

4° Les herpès symptomatiques des diathèses syphilitique et herpétique ;

5° Les herpès parasitaires (ce qui, évidemment, marque un retour en arrière à la période précédant les travaux de Bazin et Boerensprung sur les trychophities).

En 1880, Hillairet et Grancher divisent l'herpès en :

1° L'herpès phlycténoïde, ou essentiel, auquel correspond la fièvre herpétique ;

2° Le zona ;

3° L'herpès symptomatique :

4° L'herpès de cause externe.

En 1886, Hardy élague franchement le genre herpès et n'admet qu'un seul type : l'herpès fébrile.

Dès lors les interprétations étiologiques et pathogéniques se multiplient. Toutes ou presque toutes, avec une clairvoyance remarquable, font jouer au système nerveux un rôle important sinon prépondérant.

Dans les *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* de 1885, page 575, Verneuil, qui avait observé des herpès traumatiques et en distinguait plusieurs variétés suivant le siège réciproque de la blessure et de l'éruption, s'exprime en ces termes :

« Lorsqu'à la suite d'une lésion traumatique, lésion essentiellement locale, on voit apparaître une manifestation morbide dans un point de l'économie... distant du point lésé et n'ayant avec lui aucun rapport anatomique direct, la manifestation susdite ne peut se produire que par l'intermédiaire du système nerveux ou du système vasculaire, le système nerveux agissant par action réflexe, le système vasculaire intervenant par une altération du sang antérieure ou postérieure à la blessure ou même contemporaine de cette blessure... C'est de la blessure que partirait l'impression excitatrice d'une action nerveuse anormale se rencontrant au loin ; c'est encore elle qui réveillerait dans l'économie des diathèses latentes. »

Ces généralités, exprimées par un homme manquant de toute base précise pour les étayer, sont étonnantes par ce que leur intuition a de pénétrant.

L'inoculabilité à l'homme de l'herpès fut recherchée par E. Vidal, qui n'obtint que deux résultats positifs sur

de nombreuses expériences en sorte que lui-même conclut que cette maladie est très rarement, très exceptionnellement inoculable.

On lit dans Parrot :

« C'est par le fait d'un changement brusque de température, qui s'abaisse rapidement, après s'être élevée de manière anormale, que l'organisme subit une perturbation à la faveur de laquelle s'élaborent les germes herpétiques... N'est-ce pas le système nerveux qui, par l'intermédiaire de la peau, membrane essentiellement nerveuse, est atteint le premier et peut-être le seul par la perturbation calorifique, qui, de toutes les causes, est la plus fréquente et la plus incontestée? Et ces premiers cris que pousse l'organisme malade, frissons, dermalgie, élancements, éclairs de douleurs, ne sont-ce pas des phénomènes essentiellement nerveux? *C'est par le système nerveux que pénètre la maladie* et c'est lui qui, réagissant le premier, affirme qu'elle a pris possession du corps. »

Pour Deletang (Thèse de Paris, 1886), la plupart des herpès, sinon tous, seraient des lésions ptomaïniques ou chimiques, que les ptomaïnes, les poisons chimiques soient fabriqués par des microbes ou par l'organisme lui-même.

Bouchard fait aussi jouer au système nerveux un rôle, mais par l'intermédiaire de troubles nutritifs. « La réaction nerveuse amène le trouble passager de la nutrition, celui-ci, à son tour, ouvre la porte à l'infection toujours imminente, à des germes toujours présents. »

Feulard, appliquant à l'herpès cette conception de Bouchard, écrit : « Nous serions en présence d'un de ces

cas de microbisme latent analogue à ce qu'on a pu décrire » pour la pneumonie

Pour Doyon, ce sont les germes vénériens qui apportent dans l'organisme les principes herpétogènes.

Pour Feulard, enfin (*Dictionnaire Dechambre*), l'herpès n'est pas une entité morbide, mais un symptôme cutané sous la dépendance de causes multiples. Ces causes paraissent provoquer l'éruption d'herpès par l'intermédiaire du système nerveux qu'elles irritent... Au premier rang de ces causes productrices d'herpès doivent être placés plusieurs états morbides généraux, principalement les maladies infectieuses (pneumonie, fièvre intermittente, cérébro-spinale).

« Dans ce cas, les agents infectieux agissent sur le système nerveux, soit directement par eux-mêmes, soit par leurs toxines. . A côté des infections, il faut placer les intoxications ; la maladie dénommée « fièvre herpétique » appartient peut-être à ce groupe... Dans les cas d'herpès de cause générale, l'irritation paraît porter sur le système nerveux général et être transmise à la périphérie. Mais dans d'autres cas, les extrémités nerveuses, irritées directement, réagissent sur place (herpès irritatifs) ; enfin, un agent infectieux déposé localement (virus chancrelleux) et trouvant un terrain propice (arthritisme) peut être le point de départ de poussées successives de la maladie (herpès génital récidivant). »

En 1904, Ravaut et Barré, notent que, sur 26 malades atteints d'herpès génital, 21 présentent des réactions lymphocytaires nettes du liquide céphalo-rachidien. Il faut arriver à 1913 pour enregistrer l'expérience fondamentale

de Grüter qui montra que l'inoculation de la sérosité contenue dans une vésicule d'herpès humain à la cornée du lapin y provoque une kérato-conjonctivite. Cette expérience n'eut pas de suite immédiate.

En 1919, Löwenstein contrôle et multiplie l'expérience de Grüter. Il met en évidence l'existence d'un virus dans les éruptions herpétiques. Il pressent que ce virus est filtrant.

Lüger et Lauda, Blanc et Caminopetros le démontrent. Doerr et Vochting indiquent que la kérato-conjonctivite herpétique expérimentale peut être suivie d'une encéphalite mortelle.

Blanc et Caminopetros, Doerr et Schnabel réalisent les mêmes expériences. Ils montrent que le virus peut être passé en série d'animal à animal. Blanc arrive à rendre fixe un virus herpétique.

Blanc, Tsiminakis et Caminopetros étudient les caractères du virus.

Maints expérimentateurs collaborent à cette question : Kraupa, Baum, Kooy, Salmann, Siegrist, Stocker, Qeemann, Levaditi et Nicolau, Isaïcu et Telia, Lipschütz, etc.

Teissier, Gastinel et Reilly entreprennent l'expérimentation humaine

Par ailleurs, des travaux importants sont poursuivis par plusieurs de ces expérimentateurs sur l'encéphalite épidémique. Les plus complets sont exécutés à l'Institut Pasteur de Paris par MM. Levaditi, Harvier et Nicolau.

Ceux-ci entreprennent en 1921 et 1922, des expériences tendant à montrer le rapprochement de la maladie herpétique et de celle provoquée par les virus encéphalitiques.

Kling, Davide et Liljenquiste, d'autre part, expérimentent sur la même question, mais parviennent à des résultats différents.

A l'heure actuelle, la question est d'une vive actualité. Les résultats obtenus sont déjà très étendus et valent la peine d'être exposés et analysés.

PREMIÈRE PARTIE

EXPOSÉ DES CONNAISSANCES ACTUELLES

Les types cliniques d'herpès

1. — L'herpès, incident banal, l'herpès labial.

Sous sa forme la plus commune, l'herpès réalise ce qu'on appelle vulgairement le « bouton de fièvre ». Nous voulons parler de l'herpès labial, survenant seul, sans être précédé ni suivi d'une autre maladie.

Une sensation de tension, de chaleur et de gonflement, à la fois prurigineuse et un peu mordicante, attire soudain l'attention du patient sur une de ses lèvres. En même temps, au point sensible commence à s'établir une tuméfaction molle, chaude et plus rouge que le reste de la lèvre. Il s'agit d'une plaque légèrement saillante, comme œdémateuse, mais que les pressions exercées sur elle accroissent au lieu d'atténuer.

Sans doute, ce n'est là qu'une incommodité de peu

d'importance, mais le sujet, agacé, porte souvent la langue sur cette plaque pour en adoucir la cuisson en l'humectant. Il la mordille pour réduire son volume.

Parfois, les choses n'iront pas plus loin et le lendemain, il n'y paraîtra plus. L'éruption herpétique a avorté.

Mais souvent, au bout de 12 à 24 heures, en moyenne, quelques boursouflures épidermiques surviennent, ayant d'abord la même couleur que la plaque sur laquelle elles se développent. Puis l'épiderme se dépolit peu à peu et de la sérosité s'accumule à sa face profonde; une ou plusieurs vésicules herpétiques sont ainsi réalisées.

Elles s'établissent à la fin de la première journée ou au cours de la seconde. Chacune a la dimension d'un grain de mil à peu près; leur contiguïté donne à l'ensemble un contour festonné et ce mode de groupement en rosace est assez caractéristique. Cependant quelque vésicule peut rester isolée alentour.

Pendant un à trois jours (d'autant plus longtemps qu'elles siègent davantage sur le versant cutané de la lèvre), les vésicules persistent et deviennent plus nettes, plus opalescentes. Puis, leur couvercle épidermique se flétrit, se dessèche, se fendille; la sérosité qu'il préservait s'est épaissie et est devenue jaunâtre. Elle se coagule et forme une croûte brune. Si on l'arrache, ce que le malade ne manque guère de faire, on découvre une ulcération superficielle, suintante, ayant la forme, les dimensions, le contour polycyclique de l'éruption herpétique. Une nouvelle croûte s'agglomère, plus mince, moins rugueuse, moins fragile que la première. Tombant à son tour, elle laisse voir un épiderme jeune, plus rouge que celui

du voisinage et, bientôt, il n'y aura plus aucun signe rappelant l'éruption d'herpès.

L'évolution s'est accomplie en cinq à dix jours, d'autant plus promptement que la malade a été moins impatiente de la précipiter. Il n'y a pas eu de signes généraux, — à peine, un peu de fièvre le premier jour dans certains cas.

2. — Autres localisations de l'herpès « incident banal ».

L'éruption herpétique peut survenir en un point quelconque du revêtement épidermique, tout en conservant le caractère de bénignité que nous venons de lui trouver. Mais il est rare qu'elle ne prenne pas alors un relief plus grand, soit par l'intensité de l'éruption elle-même, soit par l'apparition d'un fait nouveau : la récurrence, soit encore par l'intervention de signes associés : la fièvre et les troubles nerveux.

Ce simple fait : l'herpès banal, fortuit, survient le plus souvent autour de l'orifice buccal, est à retenir, semblant permettre déjà une hypothèse : n'y aurait-il pas autour de l'orifice buccal une cause d'infection herpétique n'existant pas ailleurs, ou existant en cette région à un plus haut degré ? Nous verrons que l'expérimentation a répondu à cette question pour l'affirmative en révélant l'existence des germes salivaires herpétogènes.

Cependant, l'herpès, manifestation isolée, que nous sommes tentés d'appeler « l'herpès accidentel », peut survenir en d'autres points du corps et notamment au niveau

des organes génitaux de l'homme ou de la femme. Il y acquiert une importance spéciale : le diagnostic avec les ulcérations vénériennes la lui donne, et aussi ce fait qu'il constitue, en cette zone, une porte d'entrée à des contaminations plus graves.

Chez l'homme, l'herpès atteint le fourreau de la verge, et, plus souvent, le gland et la face glandique du prépuce, Sur le fourreau, l'herpès reste sec, comme aux lèvres. Sur le gland, le prépuce, le sillon balanique, les vésicules se rompent très tôt. Pendant qu'elles se forment, le sujet peut ressentir du prurit, un peu de cuisson, quelquefois des élancements fugaces. Plus souvent, tout s'installe silencieusement, et le malade consulte parce qu'il a un bouton qui l'inquiète. S'il existe une exulcération polycyclique à éléments groupés en rosace, le diagnostic est aisé. Souvent, l'ulcération est unique, et la confusion avec le chancre syphilitique plus facile. L'ulcération herpétique est plus superficielle que celle du chancre. Elle n'est pas aussi aplatie, comme coupée au rasoir. Le bord en est rose vif. Le suintement y est facile à provoquer ; un liquide citrin s'en écoule par pression et on peut obtenir successivement plusieurs gouttes de ce liquide. Le suintement du chancre est plus discret. S'il n'y a pas d'infection surajoutée, les ganglions sont indemnes. Si on n'a pas pratiqué de soins intempêtes, la base de l'ulcération n'est pas indurée.

Mais il y a des chancres nains ; il y a des herpès maltraités et les caractères différentiels peuvent devenir assez flous pour que seuls des examens ultra-microscopiques en série puissent lever le doute. En cas de vésicule herpétique unique, survenant chez un malade qui n'y est pas su-

jet, dont la malpropreté a permis une infection banale surajoutée qui tuméfie un ganglion crural et dont les alarmes ont entraîné des cautérisations indurantes, la ressemblance avec le chancre syphilitique peut être si exacte que le clinicien, devant la constance des résultats négatifs à l'ultra-microscope, est tenté d'accuser sa méthode de recherche

Mais, dès l'instant où l'on cesse de tourmenter l'ulcération herpétique, elle guérit, et cette évolution devient le meilleur appoint du diagnostic.

Chez la femme, l'herpès génital peut revêtir le même aspect que chez l'homme. Mais alors bien souvent la vésicule passera inaperçue. Aussi les cas qu'on observe sont-ils généralement plus intenses au point de vue éruptif et quelquefois accompagnés de signes généraux et nerveux. A notre sens, ces faits méritent description en une autre place : il ne s'agit plus alors d'« incident banal ».

Pour terminer ce paragraphe, rappelons que la vésiculation herpétique peut se produire au niveau de la muqueuse buccale elle-même, sur la face interne des joues, le palais et son voile, les piliers, la paroi postérieure du pharynx, les amygdales. Cette vésiculation est le plus souvent discrète ; on la découvre par hasard chez des individus dont on examine la gorge ; ils ignorent leur herpès buccal, ou l'ont découvert de la même façon, ou parce que leur langue a perçu le relief de l'éruption. Quand la vésicule se rompt, ce qui ne tarde guère, l'exulcération reste silencieuse.

Tout autre est l'angine herpétique des classiques. Di-

sons tout de suite qu'elle nous paraît un complexe pathologique dû à l'association de deux processus : l'herpès et l'angine érythémateuse. Nous y reviendrons en traitant de l'herpès associé aux maladies infectieuses. (P. 36.)

Ayant mis à part l'herpès que nous nommons : banal, fortuit, accidentel, nous allons maintenant nous occuper de l'herpès récidivant.

3. — L'herpès récidivant

Si on peut affirmer hardiment que personne ne semble à l'abri d'une atteinte d'herpès accidentel, survenant une ou quelques fois pendant l'existence d'un individu, plus rares, par contre, sont les malades chez lesquels l'herpès constitue une affection récidivante.

Chez ceux-là, nous allons voir l'herpès perdre sa bénignité de « bouton de fièvre » et acquérir de l'importance sous deux chefs : la réapparition, fréquente chez certains malades, de lésions même peu étendues et supportables en elles-mêmes, constitue une incommodité désobligeante. D'autre part, les cas qui récidivent sont presque toujours beaucoup plus intenses, soit au point de vue éruptif, soit en ce qui concerne les signes associés, que les cas d'herpès accidentel. Et, dès maintenant, la notion qu'il y a des individus presque toujours épargnés par l'herpès, d'autres qui en sont parfois atteints, mais rarement, d'autres, chez lesquels il récidive, tout en prenant plus d'intensité, cette notion nous conduit à l'hypothèse suivante, que nous pouvons indiquer tout de suite : l'homme, en général, jouit d'une immunité relative contre l'herpès.

(Au moins se montre-t-il normalement capable de résister aux atteintes de l'herpès « naturel » ; nous verrons, en effet, qu'expérimentalement les inoculations herpétiques à l'homme sont positives avec un fort pourcentage.) Cette immunité habituelle de l'homme signifie pour nous qu'il peut vivre en présence du germe herpétique sans que celui-ci triomphe de sa résistance, si ce n'est par des succès éphémères et minimes. Mais certains individus voient leur immunité fléchir ou être par moments franchement insuffisante à les protéger contre l'attaque de virus plus énergiques ; ceux-là font de l'herpès plus intense et cet herpès récidive.

Les récidives de l'herpès se font à intervalles variables. Les conditions étiologiques capables d'influer sur le déclenchement des récidives peuvent être groupées en deux classes principales : les modifications du terrain ; les modifications du virus.

L'herpès cataménial ; l'herpès survenant après les excès de table, après des fatigues, des refroidissements ; l'herpès génital récidivant après des abus sexuels, sont manifestement en rapport avec des changements survenant dans le terrain que le virus doit vaincre.

Par contre, l'herpès saisonnier, les poussées printanières qu'on observe chez certains récidivistes ; le début au printemps d'herpès qui pourront ne récidiver qu'annuellement, tous ces faits ne sont guère attribuables qu'à des transformations du virus lui-même. Le méningocoque n'est-il pas plus actif au printemps lui aussi?... Les cas

de poliomyélite aiguë ne sont-ils pas plus fréquents en automne ?

Les localisations les plus banales de l'herpès récidivant sont : la muqueuse et l'orifice buccaux, les organes génitaux, la face, les fesses.

Au point de vue éruptif, ces herpès récidivants se caractérisent par une abondance habituellement plus grande des vésicules qui peuvent réaliser un placard étendu avec des dizaines de bulles dont la confluence forme une sorte de phlyctène à surface mamelonnée. Autour du placard principal, il y a des éléments aberrants. Mais ce caractère d'abondance éruptive n'a rien d'absolu et la récurrence peut se manifester par des signes cutanés ou muqueux très discrets.

On observe le plus souvent quelques signes associés : avant et au début de l'éruption, le malade éprouve des sensations pénibles, mordicantes, voire douloureuses. Ces sensations irradient parfois à distance du point où va fleurir le bouquet éruptif.

En outre, le patient éprouve un malaise général, à la vérité, fort variable. Un mouvement fébrile à 38 degrés peut marquer la journée qui précède la vésiculation. Quant à l'évolution des lésions, elle s'accomplit vers la guérison en sept à quinze jours suivant le même mode que l'herpès accidentel banal. S'il n'y a eu ni grattage, ni infection associée il n'y aura aucune cicatrice.

Certaines femmes sont atteintes d'herpès récidivant des organes génitaux dont la description donne idée de ce

qu'une telle affection peut avoir de gênant en soi et d'insupportable par son renouvellement qui survient chez certaines pendant des mois à chaque période menstruelle.

Cet herpès se développe sur les grandes et les petites lèvres, sur le clitoris, peut envahir le pubis, la face interne de la racine des cuisses, le périnée, la marge de l'anus. Souvent l'apparition des vésicules est précédée de douleurs irradiant de chaque côté du périnée, dans les fesses, vers les cuisses, les lombes, la marche est rendue pénible.

Quand les vésicules se forment, elles sont confluentes ; les grandes lèvres sont boursoufflées. En raison de l'humidité de la région, les vésicules se rompent très vite, mettant au jour une ulcération superficielle suintante, à contour polycyclique indiqué par une ligne rose vif. Si la région est mal nettoyée, si la femme a, en outre, un écoulement vaginal, les ulcérations prennent un mauvais aspect, se recouvrent d'exsudats grisâtres, diphtéroïdes.

La guérison est assez lente et dépend des infections associées.

L'herpès récidivant cataménial peut se localiser non pas au niveau des organes génitaux mais au visage. (Herpès indiscret.)

L'herpès récidivant peut survenir en n'importe quel point du revêtement ectodermique. Nous donnerons deux observations où le siège de l'éruption est : 1) La moité externe de la face palmaire de la phalangine de l'index droit, et cela avec une précision toujours exacte ; 2) une partie nettement limitée de la fesse gauche.

Avant de passer à l'étude des cas où l'herpès s'enrichit de signes généraux et nerveux, nous devons prendre note de deux points qui ressortent des faits que nous venons d'exposer brièvement :

1° Les malades atteints d'herpès récidivant font rarement des éruptions herpétiques en d'autres endroits que celui où ont lieu les poussées de la récidue ;

2° Par la constance parfois déconcertante du lieu des éruptions successives, l'idée d'une immunisation non seulement générale, mais locale *durable* chez les récidivistes, se trouve exclue.

Nous verrons plus loin, en examinant les données expérimentales, ce que ces deux remarques peuvent avoir d'intéressant au point de vue du mécanisme présumé de la crise herpétique et des caractères qui différencient l'herpès humain de l'herpès provoqué du lapin.

4. — L'herpès avec signes généraux et nerveux

Nous avons déjà signalé les sensations pénibles, les irradiations douloureuses même, qui peuvent accompagner ou plutôt précéder l'éruption herpétique. Il nous faut maintenant insister sur l'intensité que revêtent les signes nerveux et généraux dans certains cas d'herpès qui sont toujours des cas d'herpès récidivant.

En mettant ainsi à part ces herpès avec signes généraux

et nerveux, nous pourrions donner l'impression que nous les tenons pour une variété foncièrement différente, ce qui trahirait notre manière de comprendre les choses. Eclaircissons-nous donc sur ce point.

Il nous semble bien, en effet, qu'on doive établir une distinction entre deux catégories de manifestations herpétiques. D'une part, nous plaçons les cas d'herpès fortuit, survenant isolément chez des sujets qui n'en sont pas coutumiers ; chez eux, on n'observe pas de signes nerveux.

D'autre part, nous mettons les malades chez lesquels l'herpès récidive, en s'enrichissant de manifestations générales et nerveuses, variables dans leur intensité, mais manquant rarement.

Chez les premiers, l'herpès apparaît comme un accident. Chez les autres, il constitue une maladie, un état d'herpétisme, une sorte de diathèse.

Nous aurions donc pu traiter des herpès avec signes nerveux intenses en même temps que nous nous occupions des récidives. C'est par commodité descriptive que nous en usons autrement, pour mieux mettre en relief des phénomènes qui sont extrêmement importants parce qu'ils établissent une transition entre la simple manifestation cutanée et la maladie des centres nerveux que le virus herpétique semble capable de provoquer, l'expérimentation nous le montrera.

C'est aussi à dessein, et pour la clarté de l'exposition, que nous parlerons en dernier de l'herpès associé aux maladies infectieuses.

Pour montrer ce que peuvent être les troubles nerveux dans certains cas d'herpès, nous rapporterons ceux que

nous avons observés dans deux cas, dont nous donnerons, par ailleurs, les observations complètes.

Le premier concerne un herpès récidivant du doigt. La première poussée se produisit en mai 1919. Nous n'y avons pas assisté. La seconde évolua en avril 1920 et nous observâmes ses prodromes. Vingt jours avant l'apparition de troubles au niveau de l'index droit, deuxième phalange, la malade se plaignit à nous de douleurs vagues dans l'épaule droite, région deltoïdienne, dans la face postérieure du bras, la région externe du coude et de l'avant-bras, la moitié externe de la main. Ces douleurs étaient obscures, exacerbées par moments au point de rendre impossible l'usage du membre. Les souffrances furent d'abord plus nettes à la racine du bras, puis au coude. Fait singulier, un gonflement, un empâtement était nettement perceptible d'abord au niveau du moignon de l'épaule, puis, et surtout, dans la masse des muscles épicondyliens.

Ces phénomènes durèrent plus d'une semaine. Nous ne sûmes point mettre sur eux d'étiquette. La douleur fut si vive, résistant aux analgésiques banaux, le gonflement au niveau de la moitié externe de l'avant-bras, près du coude, fut si accusé, que nous pratiquâmes des pointes de feu légères. La palpation des régions spontanément douloureuses était supportable. Nous ne sûmes pas explorer méthodiquement le trajet du nerf radial le long duquel ces phénomènes nous paraissent s'être systématisés.

Une rémission se produisit pendant quelques jours. Puis tout se renouvela avec une intensité accrue pendant

quarante-huit heures, au bout desquelles la malade vint nous consulter en se plaignant avant tout de son index droit. Le sommeil était impossible depuis deux nuits. La malade soutenait son membre droit avec le gauche et exprimait la vivacité de son tourment. La mine était altérée. La température était à 38°2.

Nous reviendrons, en publiant l'observation complète, sur les détails évolutifs de cette poussée. Qu'il nous suffise d'affirmer dès maintenant qu'il s'agissait indiscutablement d'une éruption herpétique au niveau de la phalangine de l'index droit.

Tous les signes douloureux notés au membre supérieur disparurent quand se produisit la localisation digitale. Ils ne se renouvelèrent que dix mois plus tard, lors d'une nouvelle poussée. La malade est, par ailleurs, bien portante, en rien sujette à des souffrances de ce genre, en aucun autre endroit. On peut donc rapporter les signes précédant chez elle l'éruption herpétique à l'herpès lui-même. Au surplus, cette observation n'a de singulier, en ce qui concerne les signes douloureux ci-dessus décrits, que leur durée, leur rémission avant la reprise définitive, et aussi le gonflement très net des régions douloureuses (2 cm. 5 de plus à droite qu'à gauche au niveau du point de division de l'humérale en radiale et cubitale).

Dans la seconde de nos observations, il s'agit d'un homme qui est atteint d'herpès récidivant de la fesse droite. Il arrive chez ce malade que la vésiculation soit précédée de symptômes nerveux caractéristiques. La pre-

mière fois que cela se produisit, le patient, docteur en médecine, se crut atteint par une affection d'une haute gravité. Brusquement, sans signes avant-coureurs, douleurs intenses dans les lombes, prédominant à droite et s'étendant à la fesse de ce côté. Bientôt, en quelques minutes, les douleurs gagnèrent le côté gauche, s'installèrent dans les deux membres inférieurs, et irradièrent vers la moitié supérieure du tronc, la paroi abdominale et les intercostaux inférieurs étant pris. Il s'agissait de souffrances à allure névritique, capricieusement distribuées au début de la crise, puis généralisées. En même temps, malaise intense, abattement; température à 38° 3. Le malade donne idée de l'intensité de ses souffrances en disant qu'il mit plus d'une heure à faire l'ensemble des gestes nécessaires à l'absorption de pyramidon, qui était cependant dans la pièce où ce malaise foudroyant l'avait surpris. Les douleurs lui arrachaient des plaintes; sur un fond de souffrance difficilement traduisible se développaient des élancements fulgurants.

Un spasme des sphincters, rendant impossibles les évacuations que du ténésme et des épreintes faisaient impérieuses, vint encore ajouter à cet état, qui dura trente-six heures et céda rapidement à partir du moment où, sur la fesse droite, apparurent quelques insignifiantes vésicules herpétiques.

Un tel accident s'est renouvelé plusieurs fois en quelques années. Le cortège névralgique précédant la vésiculation a parfois manqué. D'autres fois, il n'a été qu'esquissé. Récemment, au début de février 1923, les douleurs, moins vives, ont été étendues à tout le corps, la face exceptée.

Ces deux fragments d'observation illustrent la description que Mauriac donna de ces herpès à prodromes douloureux et légitiment le nom de névralgiques dont il les baptisa.

Il nous paraît indéniable qu'une telle allure évolutive différencie radicalement cette catégorie d'herpès de celui pris pour un type au début (herpès banal, accidentel). Par contre, l'existence de formes de transition, avec sensations pénibles plus ou moins vives, dans le groupe des herpès récidivants, autorise à concevoir l'unicité de ce groupe. De même que tous les cas de paralysie infantile, depuis la forme du matin de West (où la phase aiguë est tellement silencieuse que la paralysie semble le premier symptôme), jusqu'aux formes pseudo-méningitiques, sont cependant toutes des conséquences d'une étiologie univoque : la poliomyélite aiguë ; de même tous les cas d'herpès chez les récidivistes méritent, à notre sens, d'être tenus pour une seule et même chose. Poussant plus loin la comparaison, nous sommes tentés de dire : la paralysie infantile est à la poliomyélite aiguë ce que l'éruption herpétique récidivante est à la lésion provoquée par le virus dans le système nerveux (centres ? ganglions ? nerfs ?). Tantôt la lésion nerveuse aiguë reste inexprimée : la vésiculation émerge seule, la paralysie infantile se manifeste d'emblée. Tantôt la souffrance nerveuse parle à voix plus haute. Tantôt encore elle occupe le premier plan de la scène et l'éruption devient secondaire... L'éruption elle-même pourra faire défaut à son tour et la lésion centrale être seule visible (encéphalite...). Mais n'anticipons pas et

attendons l'enseignement des expériences pour introduire une telle hypothèse.

Chez les malades atteints d'herpès précédé de telles manifestations nerveuses, l'examen du liquide céphalo-rachidien révèle des modifications portant surtout sur ses caractères cytologiques. Ravaut et Darré ont constaté, sur 26 malades atteints d'herpès génital, que : « 21 présentaient des réactions nettes du liquide céphalo-rachidien : 5 fortes, 10 moyennes, 6 discrètes... Chez l'un d'eux, atteint de forme névralgique, le liquide était louche tant était intense la réaction cellulaire. Rarement, la réaction albumineuse était augmentée... Ces réactions sont éphémères et disparaissent en quelques semaines. »

Ces recherches nous montrent que la lymphocytose céphalo-rachidienne peut se produire même en cas d'herpès non franchement névralgique, ce qui prouve que l'épisode nerveux central, auquel nous faisons allusion quelques lignes plus haut, peut exister sans s'exprimer cliniquement. Les examens biologiques peuvent alors le déceler.

5. — L'herpès associé aux maladies infectieuses

Il nous reste à nous occuper, dans ce rapide exposé, des cas d'herpès survenant au cours d'une maladie classée, comme la pneumonie et la méningite cérébro-spinale, où il est classique de l'observer et, plus encore, de le décrire.

Ce sont, peut-être, ces associations (si fréquentes, cela n'est pas discutable), qui ont porté le plus de tort à l'her-

pès, si nous osons ainsi dire, en lui faisant perdre toute vraisemblance de droit à l'autonomie; il la mérite pourtant, en tant que lésion cutanée et même il se l'arroge brutalement quand on découvre les rapports de son virus avec celui de l'encéphalite dite léthargique.

Nous ne ferons que rappeler la valeur diagnostique attribuée par les auteurs à l'éruption labiale d'herpès survenant pendant les trois premiers jours de la pneumonie, la fréquence de l'herpès, discret ou étendu, au cours de la méningite cérébro-spinale, au cours de la grippe, de la diphtérie, de l'ictère infectieux, de maints états fébriles, etc.

Nous insisterons, par contre un peu plus sur l'angine herpétique des auteurs. Il nous semble qu'elle soit le fait d'une confusion exactement inverse à celle qui conduisit longtemps à prendre l'herpès comme une affection négligeable, comme un symptôme de « la fièvre ». En effet, dans un cas, au cours d'une maladie cataloguée, reconnue, comme la pneumonie, l'herpès survient, et on le rabaisse au degré de manifestation fébrile. Dans l'autre, une angine accompagnée d'herpès éclate, et on attribue l'angine à l'herpès.

En somme, l'angine herpétique n'est jamais qu'une angine érythémateuse vive, avec tous les signes que peut engendrer une angine, plus la vésiculation. Outre qu'il serait singulier de voir le virus herpétique acquérir, quand il pousse sur l'amygdale, des facultés qui lui manquent de coutume, il est patent que l'éruption herpétique sur-

vienne souvent dans la cavité buccale, sur les amygdales mêmes, sans provoquer ni dysphagie, ni adénopathie, ni température à 40°-41°, ni rougeur vive de tout le pharynx.

On peut donc, à notre sens, expliquer l'angine herpétique classique très simplement : ou bien il y a coïncidence pure et simple d'une angine érythémateuse et d'une éruption herpétique amygdalienne ; ou bien il y a d'abord infection, fièvre, puis éruption herpétique, suivant un enchaînement qu'on observe au cours de nombreuses infections.

Se rattachant en grande partie à cette façon de voir, est, à notre avis, la « fièvre herpétique » des classiques. Nous croyons qu'une certaine confusion règne en ce qui la concerne.

Dans la plupart des cas, où l'on portait autrefois le diagnostic de « fièvre herpétique », il devait s'agir de la réaction fébrile d'une maladie indéterminée par le clinicien qui y assistait (embarras gastrique, état grippal, septicémie fruste à porte d'entrée passée inaperçue), et l'herpès ne devait être qu'une manifestation associée. Il n'était pas plus la cause de la fièvre qu'il n'est la cause de la pneumonie au cours de laquelle il survient. (Et pourtant, il s'est trouvé des auteurs comme Parrot pour soutenir que la pneumonie n'était que de l'herpès du poumon.) Nous sommes enclin à penser que beaucoup des cas de « fièvre herpétique » sont des erreurs d'interprétation comparables à celle qu'on commet en attribuant à deux ou trois vési-

cules herpétiques amygdaliennes des signes angineux aigus qu'on baptiserait angine érythémateuses simple si ces vésicules ne survenaient point. En un mot, erreur qui, d'une coexistence, conclut à un lien de causalité.

Cependant, la fièvre herpétique existe : indiscutablement les 38°2, 38°3, des deux malades aux observations desquelles nous avons fait déjà des emprunts, sont imputables à l'herpès. Mais observons un détail : cette fièvre, à la vérité peu intense, n'existe que pendant l'incubation de l'éruption ; la vésiculation n'est pas **pyrétique**. Or, la fièvre herpétique **prééruptive** s'observe surtout quand les signes de souffrance nerveuse sont marqués. L'éruption apparaît donc comme *localisant un processus pathologique qui, de ce fait, perd la faculté de donner la fièvre*. L'étude expérimentale nous apprendra en partie ce qu'on peut penser de cette remarque. En tous cas, elle est à rapprocher de ce qu'on note dans une dernière catégorie de fièvre herpétique, dont Lasègue a donné une description magistrale.

Il s'agit de malades qui se sentent saisis presque subitement d'un malaise énorme. La courbature est extrême. La face est ardente, les yeux injectés. En quelques heures, la température s'élève à 39° et davantage. Le malade est plongé dans une prostration voisine de l'anéantissement. L'état de souffrance du système nerveux se traduit non seulement par ces signes, mais par un mal de tête intense, atroce.

« La céphalalgie est, de tous les symptômes le plus incommode, et je ne sache, y compris la méningite aiguë, aucune autre maladie où le mal de tête prenne une telle

intensité. Les douleurs sont gravatives ; elles occupent de préférence la région frontale, mais s'étendent à tout le crâne. D'autres fois, elles sont surtout occipitales et d'une intolérable violence. La tête est pesante, difficile à mouvoir. Il existe des signes non seulement de souffrance, mais de congestion encéphalique. La lumière est mal supportée, le bruit redouble la douleur ; le mouvement la réveille. *Le malade est somnolent, absorbé mais moins passif qu'il ne semble.* Il rêve, ses idées se succèdent, involontaires, tumultueuses, confuses, avec un semi-délire qui lui laisse assez d'empire sur lui-même pour qu'il n'accepte comme réelles ni n'exprime les conceptions délirantes. »

Vingt-quatre, trente-six heures après le début, la fièvre tombe ordinairement. Elle peut cependant persister trois ou quatre jours. En même temps que cesse la fièvre s'est faite, soit du côté des muqueuses, soit du côté de la peau, une éruption, localisée ou avec des foyers multiples.

Fréquemment, cette atteinte laisse à sa suite une fatigue réelle et nécessite une véritable convalescence, autant que des maladies beaucoup plus graves et plus longues.

On observe cette fièvre herpétique souvent plusieurs fois chez le même individu, de sorte qu'on peut, dit Lasègue, parler de véritables prédispositions à cette maladie.

On ne peut se défendre de supposer que de telles courbatures, de telles souffrances encéphaliques, accompagnées de fièvre, précédant une éruption plus ou moins discrète d'herpès, cessant quand elle est réalisée, puissent correspondre à une tentative de pénétration du virus her-

pétique dans l'encéphale, de même que les signes nerveux de certains herpès récidivants doivent équivaloir à l'essai d'irruption du virus dans la moelle. Et l'on se demande si de telles fièvres herpétiques ne réalisent pas une forme de passage entre les herpès avec signes nerveux et l'encéphalite épidémique. En tous cas, si ces phénomènes sont réellement attribuables au virus de l'herpès, la fièvre herpétique, telle que la décrit Lasègue, mériterait de prendre place à côté des herpès récidivants avec signes généraux et nerveux. A cet égard, il est logique que cette forme existe; on ne voit pas pourquoi l'encéphale ne pourrait être attaqué par le virus herpétique quand on observe que la moelle l'est.

* * *

L'herpès survenant au cours des maladies infectieuses ne nous semble pas un phénomène particulièrement étrange; mais en revanche, nous le tenons pour singulièrement instructif.

Il n'est pas étrange, car l'exaltation de virulence du virus herpétique qu'elle permet de supposer est de l'ordre des multiples faits analogues que nous connaissons aujourd'hui (associations microbiennes).

Il n'est pas étrange, car, ce qu'une minime altération du terrain (comme la période menstruelle) est capable de provoquer, comment une perturbation intense déterminée par une pneumonie, une septicémie quelconque, ne pourrait-elle le produire?

Mais ce phénomène est singulièrement instructif, et voici pourquoi :

La statistique montre que sur trois cents pneumonies une centaine, au moins, s'accompagne d'herpès. Or, cette proportion de un sur trois est notablement supérieure à celle qu'on obtient en comparant le nombre des herpétiques « spontanés » au nombre des sujets exempts de manifestations herpétiques.

Cela entraîne cette conviction que les occasions qu'on a de faire de l'herpès sont infiniment plus fréquentes que leurs réalisations. Autrement dit, nous arrivons à une conclusion que nous avons déjà aperçue (page 26) : l'homme, en général, est à peu près immun contre l'herpès. Les maladies infectieuses apparaissent comme une cause puissamment capable de faire baisser cette immunité habituelle, dont nous ne pouvons encore dire si elle est naturelle ou acquise.

Ce n'est pas tout ce que l'analyse de l'herpès associé aux maladies infectieuses, à la pneumonie en particulier, peut nous apprendre. Très souvent, l'éruption herpétique se localise au visage *du côté* des lésions pulmonaires. Parfois, l'éruption occupe un tout autre siège : le tronc, les membres, les organes génitaux. Parfois, elle se généralise. Tous ces faits, hors le premier, sont, d'ailleurs, peu fréquents.

Ils posent la question du rôle joué par le système nerveux dans la localisation de l'éruption unilatérale des pneumoniques, rôle mis en évidence par les cas où l'herpès est en rapport avec une carie dentaire, avec une lésion des sinus, avec un traumatisme (Verneuil). Ce sont là des

faits rares. Pour exceptionnels qu'ils soient, ils sont fort intéressants. Nous aurons à les rapprocher du rôle des traumatismes dans la localisation ou cérébrale ou cutanée du virus chez des animaux inoculés d'une manière telle que ces localisations ne se seraient pas produites si on n'avait pas exercé lesdits traumatismes.

*
* * *

Au terme de ce chapitre, où nous avons exposé ce qui nous a paru constituer les principales données cliniques concernant l'herpès, nous devons enregistrer combien la seule certitude que cette maladie soit, comme tant d'autres, engendrée par un germe efficient, permet de mieux interpréter les faits, de mieux les grouper.

La clinique ainsi éclairée permet, à notre sens, de distinguer trois grands types d'herpès :

- 1° L'herpès accidentel, bénin ;
- 2° L'herpès récidivant avec ou sans signes généraux ;
- 3° L'herpès associé aux maladies infectieuses.

Nous verrons à la dernière partie de notre thèse, que probablement chacun de ces trois types d'herpès reconnaît une pathogénie différente.

L'herpès sort de l'enchevêtrement où il était fragmenté, perdu. Conquérant l'autonomie, il lui faut du même coup des lois, des mœurs, des responsabilités, des faiblesses. Inoffensif lorsqu'il était épars, il prend un aspect dangereux dès qu'il s'est ramassé. Plusieurs problèmes sont à résoudre dès son avènement à l'indépendance : les rapports qu'il contracte avec la maladie de von Economo,

dont le virus est frère du sien, parmi ces problèmes n'est pas le moindre.

Nous allons examiner les résultats acquis par les expérimentateurs. Ils nous permettront peut-être de réaliser une première approximation de cette inconnue.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'HERPÈS

I.

Le virus. — Ses sources. — Ses caractères Les animaux réceptifs

1. — Découverte du virus

La présence d'un virus dans les vésicules de l'herpès fut mise en évidence pour la première fois par Grüter en 1913. (Grüter, cité par A. Löwenstein, *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, janvier 1920, N° LXIV.) Grüter, utilisant de la sérosité recueillie sur un herpès cornéen humain, eut l'idée de l'inoculer à la cornée d'un lapin. Cet animal fut atteint de kérato-conjonctivite. Löwenstein, en 1919, devait confirmer les caractères spécifiques de cette affection en réalisant à nouveau et en multipliant cette expérience. Notamment, il s'adressa à des vésicules d'herpès labial comme matériel infectant et, 17 fois sur 17, obtint des résultats positifs.

La sérosité dont on se servait contenait donc un agent

kératogène ; cet agent était très actif puisque Löwenstein obtenait encore des inoculations positives en diluant la sérosité à 1 pour 200. Il était spécifique, car, en partant de pustules érythémateuses, de phlyctènes de brûlures, d'eczéma, de pemphigus, de varicelle, de zona, d'épithéliomes, on n'obtenait pas de kératite.

Comme, par ailleurs, ni l'examen direct, ni la culture sur quelque milieu que ce fût ne permettait jamais de déceler la présence d'un micro-organisme, quand la sérosité était prélevée aseptiquement avant toute infection secondaire, il était manifeste qu'on avait affaire à un virus invisible et présumable que ce virus devait pouvoir filtrer. Löwenstein ne put prouver la filtrabilité en 1919. Les inoculations de sérosité filtrée restèrent négatives entre ses mains. Mais cet auteur, avec une logique pénétrante, conclut, malgré le résultat de ses expériences que le virus de l'herpès est un virus filtrant. C'est à Lüger et à Lauda, à Blanc et Caminopetros qu'il devait appartenir de prouver qu'en effet le virus de l'herpès est un virus filtrant.

Enfin, la nature spécifique du virus kératogène ainsi mis en évidence était encore indiquée par l'identité clinique des lésions cornéennes humaines et des lésions obtenues sur le lapin. (Löwenstein, *loco citato*.) Lüger et Lauda (*Zeitschrift für die Gesamte experimentelle Medizin*, février 1921, article paru en juin 1921, fasc. XXIV.)

2. — Sources du virus

A partir des expériences de Löwenstein, qui confirmaient celles de Grüter, il fut rapidement démontré que

toutes les vésicules herpétiques contenaient le virus kératogène, quel que fût leur lieu d'éruption. Répétons, en passant, qu'on s'aperçut ainsi que le zona, ou herpès zoster, n'était pas inoculable au lapin (Löwenstein, Lüger et Lauda, Baum, Siegrist, etc.), et que, par conséquent, ou bien le virus de cette maladie est différent de celui de l'herpès, ou bien, il ne se trouve pas dans l'éruption zostérienne.

a) *Sérosité des Vésicules.* — Le virus de l'herpès humain se rencontre principalement dans la sérosité des vésicules herpétiques et on l'y met en évidence avec le plus de facilité le deuxième jour de leur évolution.

Bien entendu, les lésions expérimentales du lapin contiennent le virus et peuvent servir de point de départ à de nouvelles inoculations (Lüger et Lauda — *Loco citato*).

b) *Epiderme au niveau des lésions.* — Le virus peut aussi être décelé par raclage de l'épiderme au niveau d'une éruption, peu après la dessication des vésicules. Mais il est plus difficile à mettre en évidence et ne tarde pas à disparaître, à ne plus être perceptible au siège de la cicatrice.

Nous avons déjà dit que peu importait le siège de l'éruption pour établir la présence du virus qui la détermine. De même la circonstance dans laquelle évolue l'herpès est sans influence. La sérosité est infectante dans l'herpès accidentel, exceptionnel, dans l'herpès récidivant, dans l'herpès survenant au cours d'une des maladies ci-dessous : pneumonie, cérébro-spinale, angine diphthérique, grippe, ictère infectieux bénin, angine érythéma-

teuse, syphilis secondaire, oreillons, otite moyenne, méningite purulente, insolation, tuberculose pulmonaire, endocardite, états fébriles non classés, etc.. etc..

c) *Salive*. -- La salive des herpétiques contient un virus kératogène. Ce fait est extrêmement important. Sauf erreur, il a été mis en évidence par Levaditi, Harvier et Nicolau. Ces auteurs (C. R. de la Société de Biologie 7 mai 1921. — T. LXXXIV, p. 817) montrèrent l'existence fréquente d'un virus kératogène dans la salive des sujets bien portants. Depuis, ils ont vérifié qu'il existait souvent aussi dans celle des herpétiques. L'observation que nous donnons à la fin de ce travail a été l'occasion d'une étude suivie de la salive d'une herpétique comme il n'en a pas encore été publiée à notre connaissance, étude poursuivie et continuée actuellement dans le laboratoire de M. Levaditi.

La présence de virus dans la salive est un phénomène qui subit des variations en apparence singulières. Dans le temps la virulence de la salive est variable.

Dans l'espace, elle l'est aussi. En effet, il peut arriver que la salive, à un moment donné, soit inactive ; et cependant si on frotte avec quelque énergie la muqueuse buccale, la salive devient kératogène. Cela est dû à ce fait que le virus ne vient pas dans la bouche avec la salive proprement dite, mais y tombe par desquamation de l'épithélium buccal. (1) C'est pourquoi le frottement de la muqueuse

(1) Levaditi : Les Ectodermoses neurotropes ; pages 197 et 204.

peut rendre virulent un prélèvement qui ne l'aurait pas été sans cette manœuvre.

Ce pourrait être, à la rigueur, ce seul mécanisme qui serait cause des variations de virulence de la salive d'un sujet ; dans le temps, l'activité de la desquamation épithéliale dans la bouche doit varier beaucoup sous l'influence de facteurs tels que la mastication d'aliments inégalement consistants, l'absorption de boissons plus ou moins acidulées, la toilette des dents, la respiration à bouche close ou ouverte, le sommeil. Mais il semble bien que, toutes choses égales, il y ait des cultures successives plus ou moins riches dans l'épithélium buccal, quelque chose comme des « énanthèmes herpétiques. » La virulence salivaire des sujets est souvent, mais non toujours, exaltée au moment des poussées herpétiques, ce qui s'accorde avec cette idée de culture enrichie à ce moment dans la bouche. Toutefois, dans son livre sur les Ectodermoses neurotropes, M. Levaditi conclut que « le germe peut exister dans une vésicule d'herpès tout en étant absent, au moment même, dans la salive, comme il peut être présent dans cette salive sans engendrer pour cela d'herpès labial. »

La signification de ce virus salivaire herpétogène prête à des interprétations variées. La question à laquelle on se heurte dès qu'on y réfléchit est celle-ci : la bouche est-elle pour le virus herpétique un réservoir, un habitat, comme elle l'est pour bien d'autres microbes ? Est-ce de là que le virus, acquérant une nocivité plus grande sous des influences inconnues ou par l'appoint de contagés, va émigrer pour aller en quelque point de l'éco-

nomie provoquer une éruption ? Ou bien au contraire, la bouche n'est-elle qu'une porte de sortie du virus et les exaltations de virulence que l'expérimentateur y observe sont-elles une conséquence d'une activation herpétique produite en un autre point de l'organisme, conséquence qui deviendrait alors l'équivalent muqueux de l'incident cutané, l'énanthème parallèle à l'exanthème ? Nous ne pouvons encore qu'indiquer ces deux hypothèses parmi lesquelles doit se trouver la vérité. Nous essayerons plus loin de choisir entre elles deux

d) *Liquide céphalo-rachidien.* — Quant à la présence du virus dans le liquide céphalo-rachidien, il n'en a pas encore été fourni de preuve convaincante ; par contre, bien des expériences négatives, sérieusement faites montrent que, pour le moins, ce virus est bien malaisé à déceler en cette humeur chez les herpétiques.

Ravaut et Rabeau (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, t. 85, p. 1132), ont entrepris des expériences avec le liquide céphalo-rachidien de cinq malades atteints d'herpès. Un seul lapin, inoculé à la cornée, donna un résultat. C'est-à-dire qu'il mourut quarante-trois jours après l'inoculation sans avoir présenté de réaction locale. Les lésions constatées n'étaient pas caractéristiques. Le cerveau, prélevé aseptiquement, donna une culture positive et, enfin, des expériences de passage restèrent négatives.

Levaditi et Nicolau n'ont jamais pu mettre en évidence de virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien. Le virus n'a pu être décelé dans le liquide céphalo-rachidien

de notre malade (obs. I, Nicolau et Poincloux : *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 juillet 1922, t. LXXXVII, p. 451).

Récemment, Schnabel (*Wiener klinische Wochenschrift*, 1^{er} février 1923, n° 5), a entrepris des inoculations sur le lapin avec du liquide cérébro-spinal provenant de 12 malades, ni encéphalitiques, ni herpétiques et de 4 herpétiques. En aucun cas, il n'y eut de résultat positif. Un lapin eut bien une réaction cornéenne le vingt-cinquième jour (alors qu'habituellement elle survient dès le deuxième jour); mais elle guérit au bout de cinq jours et, surtout, un animal inoculé en substance cérébrale avec le même liquide céphalo-rachidien ne réagit pas. Enfin, aucune immunité n'était apparue à la suite de cette kératite tardive et fugace. Par ailleurs, Schnabel n'a pu déceler le virus dans le liquide cérébro-spinal de trois lapins inoculés avec du virus herpétique, même en prélevant ce liquide en pleine période de généralisation nerveuse.

En opposition avec ces résultats, tous concordants, se placent les expériences entreprises par Bastaï (*Archive per le Scienze Medische*, 1922, t. XXV, n° 4).

Cet auteur a employé du liquide céphalo-rachidien provenant de deux malades en poussée herpétique.

Avec le premier liquide, 2 lapins furent injectés.

Le premier à la cornée; le deuxième à la cornée et, en même temps, par voie subdurale. Tous deux firent une kératite. Le second ne réagit pas plus que le premier, malgré l'inoculation cérébrale.

Avec le second liquide, même façon d'agir. Mêmes résultats.

En outre, un passage cornéen fut fait avec le deuxième lapin de la première série et six passages successifs avec le deuxième lapin de la deuxième série.

Ces différents lapins ont tous guéri, sauf deux : le septième et le huitième, inoculés, par voie subdurale, avec du pus venant de l'œil du sixième. Les survivants ont été éprouvés ultérieurement par inoculation de sérosité herpétique vésiculaire. Tous, sauf le premier, se sont montrés réfractaires.

Par contre, Bastaï dit n'avoir pu déceler de virus dans le liquide céphalo-rachidien d'encéphalitiques. Il ne s'en étonne d'ailleurs pas, puisqu'il est fortement porté à croire que cette maladie n'est pas causée par un virus analogue à celui de l'herpès.

Ce qui surprend, dans les expériences de Bastaï, c'est :

1° Que l'inoculation sous-dure-mérienne d'un liquide contenant par hypothèse le virus herpétique, n'ait entraîné aucun trouble encéphalique chez deux lapins (1^{er}, 2^e et 5^e), qui y ont été soumis ;

2° Que les lapins qui ont trouvé la mort ne présentent pas les altérations histologiques habituelles de l'encéphalite herpétique, de l'aveu même de l'auteur, qui admet la possibilité d'une affection intercurrente ;

3° Surtout que le pourcentage des succès obtenus (cent pour cent), soit si élevé avec un liquide où les autres expérimentateurs ne peuvent arriver à déceler le virus.

De même que, dans la méthode expérimentale, c'est parfois une expérience exceptionnelle qui enseigne la vérité, de même on peut se demander si des succès aussi

constants, opposés aux échecs habituels, ne sont pas trompeurs.

Ce n'est, en somme, là qu'une impression. Mais nous avouons être bien fortement influencés par les tentatives de Schnabel allant chercher le virus dans le liquide céphalo-rachidien de trois lapins en pleine évolution d'encéphalite herpétique et ne l'y trouvant pas.

e) *Autres humeurs.* — Le virus n'a pu être décelé dans les autres humeurs de l'homme, mais un supplément d'enquête s'impose à ce sujet et l'on doit convenir que la question n'est pas encore définitivement jugée.

3. — Caractères du virus

L'agent causal de l'herpès est un virus filtrant. Lüger et Lauda, Blanc et Caminopetros ont montré les premiers qu'il traverse les bougies Berkefeld et Chamberland. Cette propriété a été vérifiée par tous les expérimentateurs. Cette filtration atténue, d'ailleurs, la virulence de la sérosité qu'on utilise, ce qui explique l'échec des premières expériences de Löwenstein (page 46). Après dilution au millième, une sérosité contenant le germe est encore infectante.

Le virus de l'herpès peut être conservé pendant des mois dans de la glycérine.

Son activité résiste à la dessiccation, et cela pendant des semaines.

En présence du sérum physiologique, il s'atténue lentement.

Le virus de l'herpès ne pousse sur aucun milieu de culture.

Après vingt heures de contact avec de la bile, à la glacière, le virus de l'herpès est stérilisé.

Il est détruit par un grand nombre d'antiseptiques. Il ne semble pas être influencé par le rouge neutre. (Blanc, Tsiminaki et Caminopetros : *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 85, p. 290.) Selon ces auteurs, le virus serait atténué ou détruit par la lumière.

Si on rapproche ces caractères de ceux des virus rabique et encéphalitique, on conclut que, pour le moins, ces germes s'apparentent et font partie de la même famille : Tous trois filtrants, conservables dans la glycérine, détruits par l'action de la bile, résistants à la dessiccation, ce ne sont pas là leurs seuls liens.

Nous verrons que c'est surtout le virus de l'herpès et celui de la maladie de Von Economo que l'expérimentation rapproche.

Un des caractères importants du virus herpétique, c'est la variabilité de sa virulence ; c'est la nocivité inégale qu'il démontre pour les animaux auxquels on l'inocule. Encore que ces faits soient acquis par des expériences que nous n'avons pas encore relatées, nous pouvons dès maintenant en parler, afin d'achever le groupement des éléments qui définissent actuellement le virus herpétique.

Certaines souches de virus, en inoculations cornéennes ou cutanées, déterminent chez l'animal, le lapin, par exemple, des lésions ectodermiques, et rien de plus qui soit cliniquement décelable.

D'autres souches, inoculées de la même façon, provoquent les mêmes lésions, mais, en outre, des troubles nerveux allant le plus souvent jusqu'à la mort de l'animal par encéphalite.

On ne peut tirer argument, semble-t-il, des caractères cliniques de la lésion sur laquelle le virus a été prélevé pour prévoir l'évolution de la lésion expérimentale. La nocivité du virus pour le système nerveux du lapin ne correspond pas à des intensités plus ou moins grandes de l'éruption humaine.

Les variations de virulence du virus herpétique, si on les juge en prenant pour critère la faculté qu'il a parfois de léser le système nerveux du lapin, apparaissent comme un des caractères capitaux de ce virus. Nous verrons, en effet, plus tard, comment on peut interpréter ces variations. Disons tout de suite qu'elles ont permis de comparer le germe herpétique au germe encéphalitique et conduit à leur rapprochement.

4. — Inoculation de l'herpès à l'homme et aux animaux

A. — *Expériences sur l'homme.* — L'homme peut servir à l'expérimentation, l'herpès lui étant auto ou hétéro inoculable. Teissier, Gastinel et Reilly, notamment (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, t. 87, p. 648). ont étudié cette question.

Pratiquant seize auto-inoculations sur des sujets atteints d'herpès, ces auteurs obtiennent treize résultats po-

sitifs, et trois négatifs. Quand l'inoculation prend, la vésiculation débute le deuxième jour.

Sur dix hétéro-inoculations, sept expériences positives, trois négatives. Les auteurs ne disent pas si les patients étaient ou non sujets à l'herpès spontané.

Les lésions obtenues contiennent le virus, puisqu'elles sont auto ou hétéro-inoculables en série. Chez un patient, les auteurs ont obtenu sept auto-inoculations positives de suite. Mais habituellement, l'auto-inoculation cesse de prendre après le deuxième ou le troisième passage. (1) Quand la série des inoculations au même sujet devient impossible, la dernière lésion obtenue est une papule (comparer au phénomène de Von Pirkett); la sérosité de cette papule contient le virus, comme le prouvent les expériences du contrôle sur le lapin.

Mais les auteurs ne disent pas si, quand l'auto-inoculation en série devient impossible, l'hétéro-inoculation reste couronnée de succès; ce qui permettrait de savoir si l'arrêt de la série chez un sujet est dû à une immunité de ce sujet ou à une atténuation de la nocivité du virus pour l'homme sur lequel on expérimente. Ils ne disent pas non plus à quel endroit sont effectuées les scarifications successives, ce qui aurait de l'intérêt pour juger du caractère de l'immunité dont on présume qu'elle arrête la série des passages positifs : est-elle locale? est-elle générale? Si elle est locale, dans quelles limites topographiques existe-t-elle? Ne pourrait-on obtenir davantage de résultats po-

(1) Nous-même venons d'obtenir huit auto-inoculations successives sur une malade, sans qu'apparaisse la moindre immunité générale ou locale. (Laboratoire de M. le professeur Jeanselme).

sitifs en pratiquant les inoculations en des régions très différentes du corps ? Les auteurs signalent que, pour établir les passages, il faut prélever la sérosité au début du deuxième jour de l'apparition des vésicules pour être dans les conditions optima.

D'après Teissier, Gastinel et Reilly, l'inoculation à l'homme d'un produit virulent recueilli sur la kérato-conjonctivite du lapin serait inefficace (6 résultats négatifs). (1) Il est dommage que des inoculations de contrôle sur d'autres lapins n'aient pas été pratiquées en même temps pour établir que le matériel utilisé était virulent.

L'expérimentation humaine mériterait d'être entreprise sur une plus grande échelle. Elle ne pourrait pas exposer à des dangers et elle n'impose au sujet que peu d'incommodité. Notamment, il conviendrait de déterminer ce que devient la virulence salivaire des sujets soumis aux inoculations, ce qu'elle était avant et comment elle évolue. En même temps, on pourrait porter les investigations sur le liquide céphalo-rachidien (cytologie, chimie, virus). Il serait intéressant de chercher si aucun des patients ne fait ultérieurement de récurrence spontanée ; cent autres questions auxquelles on pourrait essayer d'apporter réponse.

B. — Expériences sur les animaux. — Le cobaye et le lapin sont des animaux également réceptifs à l'égard du germe herpétogène. Le lapin est l'animal de choix pour des raisons de commodité matérielle.

(1) Nous avons obtenu des passages positifs sur l'homme en partant de la Kérato-conjonctivite du lapin. (Laboratoire de M. le prof. Jeanselme).

Le rat blanc peut aussi servir aux inoculations d'herpès par la voie cornéenne. Mais cet animal, d'après Teissier, Gastinel et Reilly (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 86, p. 75, 1922), réagit par une lésion locale faible ou nulle, — ce qui n'empêche pas qu'on assiste au développement de lésions centrales entraînant la mort du rat, dont le cerveau devient virulent pour d'autres rats et pour le lapin. Ces résultats posent la question de savoir si le rat blanc ne jouit pas d'une immunité cutanée naturelle, tandis que son système nerveux, s'avère vulnérable. Cela semblerait réaliser la disposition inverse à celle qu'on peut supposer exister chez l'homme, auquel les inoculations confèrent l'éruption cutanée et pas de signes nerveux.

Le chat, le chien, le pigeon, certains singes catharriens inférieurs, le crapaud semblent réfractaires.

En définitive, c'est sur le lapin qu'ont été accomplies les recherches les plus complètes concernant l'herpès, et ce sont les résultats acquis avec cet animal dont nous allons maintenant nous occuper.

CHAPITRE II

L'herpès expérimental du lapin

1. — L'herpès cornéen

La cornée fut et reste la voie la plus employée pour pratiquer les inoculations du virus herpétique au lapin.

TECHNIQUE. — L'œil de l'animal est exorbité. L'inoculation se fait en scarifiant superficiellement la

cornée avec un petit couteau. Après avoir incisé légèrement et en quadrillé cette membrane, on râcle un peu sa surface. Puis on la frotte avec la substance virulente (sérosité de vésicule, salive, émulsion cérébrale, etc.).

EVOLUTION. — L'incubation est de dix-huit à vingt-quatre heures en moyenne au bout desquelles apparaît une légère opacité cornéenne le long des stries de scarification. En même temps, la conjonctive se congestionne. Une sécrétion séro-purulente abondante s'écoule. Une kératite parenchymateuse s'établit. Le bord des paupières est un peu œdématié; elles perdent souvent leurs poils. L'œil est collé. Une suppuration abondante, blanchâtre couvre le globe oculaire.

Dans ce pus, on constate d'abord la présence de nombreuses cellules épithéliales desquamées; des leucocytes, en majorité polynucléaires, pseudoéosinophiles, et des microbes d'infection secondaire, qui manquent au début, mais ne tardent pas à s'installer.

En outre, dans certaines cellules épithéliales, on observe des inclusions, bien colorables par la méthode de Romanowsky, qui sont des formations chromatiques dans le protoplasma et avoisinent le noyau (inclusions de Pro-wazek).

L'évolution de cette kérato-conjonctivite peut se faire vers la guérison qui survient au bout de vingt-cinq à trente jours environ. La réparation peut être « ad integrum ». Les séquelles, quand elles existent, paraissent attribuables aux infections secondaires qui ont plus ou moins ravagé l'œil inoculé, ayant déterminé de la kératite térébrante ou même, une panophtalmie. Chez l'hom-

me, les soins hygiéniques prévenant ces complications, l'herpès de la cornée guérit sans laisser de traces.

La kérato-conjonctivite herpétique expérimentale peut être le point de départ de passages sur d'autres animaux réceptifs. Après filtration de la sérosité qui s'écoule de l'œil, on obtient un liquide infectant.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE. — Levaditi : Ectodermoses neurotropes. Masson, 1922, pp. 177-178; Lüger et Lauda, *Revue de Médecine expérimentale*, 1921, t. XXIV, pp. 309 et suivantes.

« Pendant les premiers jours, on observe des lésions presque exclusivement épithéliales. Le long des stries de scarification, les cellules de la couche basale montrent un noyau très vésiculeux pauvre en chromatine et pourvu d'un nucléole volumineux qui se colore d'une façon intense en rouge par la méthode de Mann. Autour de ce noyau se creuse une vacuole disposée souvent en demi-lune. Le protoplasma des cellules épithéliales renferme des granulations chromatiques teintées en bleu ou en rouge (coloration au safran, éosine, bleu polychrome de Unna Mann). » (Levaditi).

Lüger et Lauda, ainsi que Lipschütz donnent, sur les modifications qui se produisent dans le noyau des cellules cornéennes frappées par le virus herpétique, les détails suivants :

Le noyau normal des cellules de la cornée du lapin possède un réseau fin de chromatine répartie dans tout le noyau. Après inoculation de la cornée, le réseau se dissocie, la chromatine se condense, laissant place à des in-

terstices libres. Parfois, toute structure dans la chromatine est détruite. Elle s'accumule contre la membrane nucléaire qui semble, de ce fait, épaissie; et alors le centre du noyau est nettement isolé et prend sur une préparation colorée, l'aspect d'une formation indépendante. Mais cette masse peut être réunie à la membrane nucléaire par de minces débris qui témoignent de l'agencement primitif. La coloration de Mann teint le centre du noyau en rouge et la chromatine accolée à la membrane nucléaire en bleu.

Lüger et Lauda interprètent cette dissociation de la chromatine comme une scission en basi-chromatine — qui émigre vers la membrane nucléaire — et oxychromatine qui forme la masse centrale colorable en rouge. Ils comparent ces phénomènes à ce que Heidenhain, Flemming, Platen, ont décrit dans des lésions d'une autre nature, sous le nom de chromatolyse.

Mais, reprenons la description de M. Levaditi :

« Certaines cellules sont dissociées par des leucocytes polynucléaires qui se dirigent le long des espaces cellulaires, de la profondeur vers la surface. Enfin, sur certaines coupes, on décèle des figures de karyocynèse intéressant les cellules des couches épithéliales profondes. »

(Lüger et Lauda disent même qu'on observe quelques cellules géantes dans lesquelles il n'est pas rare de compter six noyaux qui naissent par amitose.)

A une phase plus tardive « l'épithélium desquame, principalement au centre de la cornée, en même temps qu'apparaissent des lésions de kératite interstitielle aiguë; ces lésions consistent en une accumulation de polynucléaires, lesquels dissèquent les lames cornéennes et ne

tardent pas à montrer des signes de dégénérescence. Il se forme, à la surface de l'ulcération, de véritables abcès miliaires constitués par des leucocytes, dont le noyau est réduit à l'état de grains chromatiques plus ou moins déformés. Les microbes d'infection secondaire pullulent au niveau de ces petits abcès.

L'inflammation aiguë à polynucléaires est remplacée, au niveau du limbe, par une réaction à éléments mononucléaires (lymphocytes, cellules plasmatiques et gros mononucléaires). Ces derniers renferment du pigment. On constate une ébauche de manchons périvasculaires dans les procès-ciliaires, ainsi qu'un exsudat à polynucléaires et à gros polynucléaires pigmentophores dans la chambre antérieure.

Quant à la conjonctive, elle est le siège d'une inflammation aiguë de la sous-muqueuse et d'altérations dégénératives de l'épithélium de recouvrement. »

En définitive, dans les cas favorables, l'herpès cornéen du lapin évolue comme celui de l'homme. L'herpès cornéen humain est habituellement moins sévère ; il ne faut pas méconnaître le rôle aggravant des scarifications intenses auxquelles on soumet l'animal, ni celui des infections associées dont l'homme se préserve, tandis que l'animal en est la proie.

Ce qui différencie véritablement l'herpès cornéen expérimental du lapin, c'est que, souvent, une encéphalite lui succède, comme nous le verrons au paragraphe 4.

2. — L'herpès cutané

Si, après avoir épilé, rasé et aseptisé la peau du flanc d'un lapin on lui inocule, par scarifications faites avec une pipette effilée brisée, de la sérosité recueillie dans une vésicule d'herpès labial (procédé de Calmette-Guérin), on observe les phénomènes suivants :

Le lendemain, rougeur le long des stries de scarification. Au bout de trois à quatre jours, éruption de petites papules squameuses, qui se transforment en vésicules le sixième jour et qui se dessèchent ultérieurement (Levaditi, Harvier et Nicolau : *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVII, n^{os} 1 et 2).

En partant d'un virus de passage (virus Blanc) et en utilisant une émulsion cérébrale virulente épaisse, les mêmes auteurs obtiennent une éruption moins discrète, avec aspect pustuleux des vésicules et complication mortelle encéphalitique.

Le virus existe au niveau de l'éruption provoquée comme le prouvent les passages positifs à partir des produits recueillis sur cette éruption.

3. — L'herpès génital

Le virus herpétique est inoculable aux organes génitaux des lapins des deux sexes. Les lésions qui en résultent contiennent le virus (passages positifs avec la sérosité qu'on y prélève). Ces faits ressortent d'expériences récentes de MM. Levaditi et Nicolau (*C. R. de la Soc. de Biol.*).

Ces auteurs ont aussi réalisé la contagion de lapine à lapin par copulation d'un mâle sain avec une lapine atteinte d'herpès vaginal expérimental. Mais ce mode de contagion semble peu actif, puisque, sur cinq essais, quatre sont restés négatifs.

Cette voie de pénétration du virus peut déterminer la mort par lésion des centres nerveux. (Moelle et cerveau.)

4. — L'herpès des centres nerveux **L'encéphalite herpétique expérimentale**

Nous avons signalé, en parlant de l'herpès cornéen, de l'herpès cutané, de l'herpès génital du lapin, que, souvent le virus, chez cet animal, se propageait aux centres nerveux déterminant le plus souvent une encéphalite, quelquefois une myélo-encéphalite (voie d'entrée génitale).

A fortiori, ces désordres nerveux surviennent-ils lorsque l'inoculation est pratiquée par voie sous-dure-mérienne.

Nous allons étudier successivement dans ce paragraphe :

A. — Les signes de l'encéphalite herpétique expérimentale ;

B. — L'anatomie pathologique de cette affection.

A. — SYMPTOMES (d'après Blanc : *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 14 mars 1921).

Un lapin est inoculé, le 4 février 1921, par voie sous-dure-mérienne avec de la sérosité herpétique.

On n'observe rien de net pendant les trois premiers jours. Le quatrième jour, l'animal devient agité. Il tourne sur lui-même avec rapidité et fait des mouvements désordonnés. Il se heurte aux parois de sa cage.

Par moments, l'animal s'arrête et sa respiration est haletante. La tête et le haut de son corps sont animés d'un tremblement continu. Parfois, il se raidit, lève la tête, les pattes antérieures et se dresse sur ses pattes de derrière, puis retombe ; grincement de dents ; trismus.

La salivation est très copieuse, mouillant le museau et le poitrail de l'animal.

L'après-midi du cinquième jour, l'animal se couche sur le flanc, ferme les paupières et tombe dans une léthargie de courte durée. Puis il se relève et repart en mouvements circulaires. La température, qui était à 41 degrés les jours précédents, tombe à 38 degrés 9. L'animal se calme peu à peu. Mais le tremblement et la respiration haletante persistent.

Le sixième et dernier jour, au matin, l'animal a une crise plus violente. Il saute, tombe, se roule. Le trismus est très accentué. Puis il se raidit, les membres postérieurs se contractent en extension forcée. La température tombe à 38 degrés, et la mort survient.

Les signes ne sont pas toujours aussi nombreux. La salivation abondante, la rotation de la tête du côté de l'inoculation, les mouvements de manège sont les signes les plus fréquents. Les phénomènes d'excitation, qui prédominent dans l'observation ci-dessus, sont souvent remplacés par de la somnolence.

L'incubation est plus durable quand l'inoculation se

fait par voie périphérique (oculaire ou cutanée). Elle dure en moyenne huit à dix jours, mais peut atteindre vingt jours et plus.

A ces troubles objectifs, il faut ajouter ceux qui ont été observés par M. Le Fèvre de Arric (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 6 janvier 1923). Cet auteur a vérifié que l'infection herpétique provoque du côté du sang l'apparition d'une hyperleucocytose constante (12.000 à 20.000 en moyenne). Cette hyperleucocytose porte surtout (ainsi qu'après infection rabique) sur le taux des polynucléaires qui est à peu près doublé. Au rebours, il y a lymphocytopénie intense, suivie d'une mononucléose légère à grosses cellules.

En outre, cet auteur a noté l'apparition constante de l'albumine urinaire chez les animaux atteints d'encéphalite herpétique, quelle que soit la voie d'introduction du virus. La cylindrurie est fréquente. La glycosurie n'a pas été notée, contrairement à ce qui se produit en cas d'infection rabigène (également Le Fèvre du Arric, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 29 juillet et 2 décembre 1922).

A ces troubles correspondent une prolifération active du virus dans l'encéphale et des lésions marquées de cet organe.

La prolifération est démontrée par la virulence du cerveau de l'animal, soit qu'on le sacrifie avant la mort, soit qu'on prélève cet organe par autopsie aseptique. Les tentatives de culture restent vaines, et l'inoculation aux animaux entraîne des lésions herpétiques typiques. Si l'incubation a été très longue, si la mort n'est survenue que le vingtième jour par exemple, il peut se faire que

le cerveau ne soit plus virulent, et cependant sa culture reste négative, et les lésions qu'il présente sont caractéristiques. (A rapprocher de l'encéphalite humaine).

Enfin, la moelle d'un animal mort avec des lésions exclusivement encéphaliques peut être virulente; mais ce fait touche à l'importante question de la propagation du virus dont nous nous occuperons plus tard.

B. — HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE (Levaditi, Harvier et Nicolau : *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XXXIV, n^{os} 1 et 2) (1).

« Les altérations intéressent les méninges, le cortex cérébral et le mésocéphale.

Méninges. — Les méninges corticales et basales montrent une infiltration, plus ou moins intense suivant les cas, par des éléments mononucléaires, lymphocytes, gros macrophages et cellules plasmatiques. Les lymphocytes prédominent; leur disposition périvasculaire est des plus nettes. Çà et là, on peut constater des hémorragies intrapierreuses et du pigment brun, libre ou inclus dans les macrophages.

(1) Nous sommes autorisé par M. Levaditi à reproduire les lignes ci-dessous qu'il a écrites dans son livre des Ectodermoses neurotropes et qui concernent les lésions centrales de lapins morts d'encéphalite expérimentale, ce qui montre bien leur identité avec les lésions d'encéphalite herpétique. D'ailleurs dans le même ouvrage, M. Levaditi écrit, à propos des lésions histopathologiques de l'herpès expérimental du lapin : « Identité absolue en ce qui concerne les lésions histo-pathologiques. En effet, on décèle, chez les lapins infectés, la méningite à mononucléaires, les manchons périvasculaires et aussi les lésions inflammatoires et la neurophagie au niveau de la zone élective ».

Des méninges, le processus se propage à l'écorce cérébrale de deux manières :

1° Le long des vaisseaux : on observe, autour des vaisseaux de l'écorce, les manchons périvasculaires si caractéristiques de l'encéphalite humaine. Ces vaisseaux, en particulier les artérioles, sont entourés de gaines plus ou moins développées, constituées par des lymphocytes et des cellules plasmatiques. A l'intérieur des canaux sanguins, on constate souvent de véritables thrombus constitués par des leucocytes polynucléaires. Il nous a, toutefois, été impossible de déceler dans la lumière vasculaire et au niveau des gaines l'accumulation de pigment constatée dans certains cas humains.

2° Par contiguïté : dans les cas où les altérations histologiques sont plus marquées, à ces lésions méningées et vasculaires s'ajoute une encéphalite aiguë, inflammatoire, intéressant des zones plus ou moins étendues de l'écorce. On a l'impression que le processus se propage directement des méninges au parenchyme cérébral, tout en changeant d'aspect. En effet, tandis que les altérations méningées et périvasculaires sont constituées, presque exclusivement, par des éléments mononucléaires, l'encéphalite proprement dite est engendrée par des leucocytes polynucléaires. Ceux-ci, issus par voie diapédétique des vaisseaux les plus proches, s'infiltrant en pleine substance grise cérébrale.

Ces altérations parenchymateuses ont un siège de prédilection, au niveau de la base du cerveau, dans la région de l'hippocampe que nous avons dénommée : zone élective (en étudiant l'histologie pathologique de l'encépha-

lite humaine). Cette zone offre, au point de vue du diagnostic de l'encéphalite expérimentale, une signification analogue à celle de la corne d'Ammon (diagnostic de la rage). Les lésions qu'on y rencontre prouvent l'affinité élective du virus pour les cellules nerveuses. En effet, les cellules de la substance grise corticale atteintes les premières par le germe sont aussi les premières lésées. Leur noyau devient vésiculeux, la chromatine nucléaire se désagège et s'accumule à la périphérie, pour s'accoler tout contre la membrane nucléaire. Le nucléole se fragmente; les grains oxyphiles qui en dérivent se répandent dans le suc nucléaire et finissent, parfois, par s'y dissoudre totalement. D'où l'aspect homogène et la teinte oxyphile que revêt le noyau des cellules nerveuses dans certains cerveaux très altérés. Quant au protoplasme, il perd son aspect tigroïde et laisse voir des granulations qui retiennent fortement l'éosine (coloration par la méthode de Mann). » (Nous signalons l'analogie de ces détails histopathologiques avec ceux consignés à propos de la kérato-conjonctivite, au paragraphe premier du chapitre II.)

« Très rapidement de nombreux polynucléaires s'accumulent autour des cellules nerveuses lésées, dans l'espace péricellulaire. Ils envahissent le protoplasma du neurone et y creusent des logettes dues à la dissolution des protéines par quelque ferment protéolytique d'origine leucocytaire.

Chose frappante, ces polynucléaires ne tardent pas à s'altérer et à montrer des lésions avancées de pycnose. Leur noyau est réduit à l'état de grains chromatiques plus ou moins volumineux, entourés de granulations

pseudo-éosinophiles. Tout se passe comme si le virus, localisé dans la cellule nerveuse, élaborait une toxine leucolytique qui provoquerait la dégénérescence et la mort des polynucléaires. Parfois, l'accumulation des leucocytes à noyaux polymorphes est telle qu'il se forme dans la zone élective de véritables abcès miliaires. Enfin, les phénomènes de neuronophagie, calqués sur ceux que l'on observe dans la poliomyélite, sont fort accusés.

Tel est l'aspect des altérations chez les lapins qui succombent à une encéphalite survenue après une incubation de cinq, six à sept jours. »

Elles représentent donc le maximum de ce qu'on observe en cas d'encéphalite herpétique. Habituellement, l'incubation est de plus longue durée. Chez les lapins qui succombent au bout de quinze à vingt jours, les lésions prennent un caractère de moindre acuité : méningite à mononucléaires, manchons périvasculaires au niveau du mésocéphale, absence d'encéphalite aiguë à polynucléaires et absence de neuronophagie (Levaditi et Nicolau : *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. LXXXVII, p. 496).

La moelle n'est qu'exceptionnellement touchée par le virus herpétique. Cependant, dans deux expériences récentes de Levaditi et Nicolau, deux lapins, mâle et femelle, inoculés par voie génitale moururent avec des lésions de myélo-encéphalite (lésions de poliomyélite aiguë avec dégénérescence des neurones, sans neuronophagie).

5. — Cheminement du virus herpétique dans l'organisme du lapin

Nous savons maintenant avec certitude que le virus herpétique, introduit dans l'organisme du lapin par un point quelconque du revêtement ectodermique peut atteindre et léser les centres nerveux, ce qui prouve le cheminement centripète de ce virus.

Une expérience que nous considérons comme capitale, de Levaditi et Nicolau, nous montre que ce virus, non content d'atteindre l'encéphale, peut en sortir et atteindre de nouveau la périphérie ; elle prouve de façon décisive le cheminement centrifuge du virus. (1)

Voici quelle est cette expérience (Levaditi, Harvier et Nicolau : *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXVII, n^{os} 1 et 2) :

Le lapin 75-E est inoculé à la peau du flanc (procédé de Calmette-Guérin) avec du virus herpétique (virus B ayant subi de nombreux passages cérébraux et cornéens). Le sixième jour, il fait une éruption locale, au lieu d'inoculation. Le septième jour, l'animal fait une *kérato-conjunctivite bilatérale*. Le treizième jour, l'animal montre les signes d'une paralysie flasque du train postérieur. Il succombe le quinzième jour. Cultures du cerveau négatives. L'encéphale sert à faire un passage cérébral sur le lapin 44-B et une inoculation cutanée au lapin 38-B. Le premier meurt d'encéphalite le huitième jour.

(1) Cf. également Obs. I, expérience n^o 7, page 195, qui offre les mêmes enseignements.

Par ailleurs, la progression centrifuge du virus herpétogène reçoit de ses analogies frappantes avec celui de l'encéphalite des preuves qui nous paraissent péremptoires. Il faut s'entendre sur le caractère de ces « preuves ». Il est démontré de façon indiscutable que le germe encéphalitique peut gagner la périphérie et la gagne en effet, en partant du centre : rappelons les expériences de M. Levaditi obtenant des passages positifs mortels avec les nerfs optiques, avec les rétines de lapins inoculés par voie cérébrale, avec la moelle d'un lapin mort après inoculation intra-cranienne.

A notre connaissance, de telles vérifications n'ont pas été entreprises avec du virus herpétique. Mais tout ce que nous savons de la parenté des deux virus herpétique et encéphalitique nous autorise à conclure que le premier se comporte comme le second. Et la preuve, c'est que l'expérience ci-dessus (lapin 75-E) établit le cheminement centrifuge du virus herpétique. Nous examinerons, dès le paragraphe suivant un autre fait qui démontre la réalité du cheminement centrifuge du virus herpétique.

Cela étant posé, de quelle manière se réalise la marche du virus ? Par le sang, par la lymphe, par les tissus, par les nerfs ? De ces quatre hypothèses, une seule a pu être vérifiée, la dernière. Tout permet d'admettre le cheminement par voie nerveuse. Quelques faits autorisent à imaginer que le virus puisse se propager par voie sanguine ; rien ne conduit à supposer qu'il circule par le système lymphatique ou par les tissus (les nerfs mis à part de l'ensemble des tissus, bien entendu).

En effet :

1° Il n'y a pas de réaction lymphatique dans les infections herpétiques pures, expérimentales ou spontanées ;

2° On n'a pu mettre en évidence le virus dans les tissus autres que le système nerveux et l'ectoderme ;

3° Quand on inocule le germe herpétique par une autre voie que l'ectoderme ou le système nerveux, ou bien il n'arrive rien, — ce qui est de beaucoup l'alternative la plus fréquente, — ou bien il y a une lésion, mais elle est ectodermique ou nerveuse, et le germe disparaît très vite du tissu où on l'a inoculé.

D'autre part, il est patent que le germe herpétique inoculé à la cornée ou dans la chambre antérieure de l'œil se propage à l'encéphale par le nerf optique. Qu'inoculé dans le sciatique, il parvienne à l'encéphale et, introduit dans le tissu conjonctif, même avoisinant le sciatique, il n'arrive nulle part.

Nous concluons en disant que le virus herpétique pénétrant en un point du revêtement ectodermique du lapin, peut se propager aux centres nerveux et, de là, diffuser encore, mais cette fois vers la périphérie, et que ce mouvement s'accomplit guidé par la substance nerveuse. Que ce mode de cheminement est certain. Tout autre mode de propagation est hypothétiquement possible, mais n'a pas reçu de preuves. (Exception faite pour la propagation par voie sanguine qui, en raisonnant par analogie, doit pouvoir se réaliser dans certaines conditions (Cf. III° § 6 page 96). L'infection herpétique généralisée du lapin nous

apparaît comme une « septinévrie », si on nous permet ce néologisme, ce qui ne préjuge rien du rôle théoriquement possible de la septicémie envisagée comme mode de diffusion exceptionnel et fugace du virus dans l'organisme.

Il est permis de se demander ce que devient le virus inoculé à un lapin, par exemple, à la cornée, et qui a guéri de sa kérato-conjonctivite. Ce virus est allé au névraxe, comme le prouve l'immunité (voir § 6) acquise par l'encéphale de cet animal, qui résistera à une inoculation ultérieure intra-cérébrale d'un virus encéphalitogène (Dœrr et Schnabel, Blanc et Caminopetros). Qu'est-il devenu ? A-t-il été détruit sur place ? S'est-il éliminé par la voie naso-pharyngo-buccale (nous savons qu'on trouve le virus dans la salive) ? S'est-il fait tolérer par le système nerveux central qui, ayant triomphé de son attaque première, alors que sa virulence était toute neuve, peut ensuite vivre impunément en sa présence ? Autant de questions qui nous semblent intéressantes et qui appellent des recherches. Nous y reviendrons plus loin.

6. — L'immunité dans l'herpès expérimental

La réinoculation avec du virus herpétique d'une cornée guérie de kérato-conjonctivite herpétique n'est suivie d'aucun résultat : un état d'immunité a succédé à la première inoculation.

Cette immunité est *spécifique*, car l'inoculation de vaccine provoque l'évolution d'une pustule vaccinale. Inver-

sement, après guérison d'une kératite vaccinale, on obtient encore un résultat positif avec du virus herpétique.

Cette immunité est *locale*, car la peau de l'animal et même la cornée opposée restent sensibles. Cependant le cerveau est, lui aussi, devenu immun aux inoculations pratiquées directement dans sa substance avec du virus herpétique (Dœrr et Schnabel, Blanc et Caminopetros, Levaditi et Nicolau).

Le caractère local de l'immunité obtenue est prouvé :

1° Par l'impossibilité où l'on est de déceler dans les humeurs des animaux ou des hommes atteints de maladie herpétique une propriété empêchante vigoureuse *in vitro* à l'égard du germe de l'herpès. Certaines expériences donnent à penser que, chez les hommes, le sérum des sujets sains, ou celui des individus guéris depuis longtemps, serait même légèrement atténuant par rapport à ce qu'il est au moment où l'homme est malade ou guéri depuis peu. Mais ce sont là questions encore insuffisamment étudiées ;

2° Par l'action atténuante développée par broyage de virus herpétique en présence de tissus provenant d'un animal vacciné contre l'herpès.

Ce broyage est atténuant quand on emploie le système nerveux ou l'œil inoculé. Il est sans aucune action, si on utilise un autre tissu du même animal ou ceux d'un animal neuf, quels qu'ils soient.

Il pourrait être instructif de tenter des essais de neutralisation en broyant ensemble de la matière herpétogène et des tissus (système nerveux, ectoderme), d'animaux spontanément immuns contre l'herpès. Nous manquons

d'observations précises concernant l'immunité au niveau de la peau. On sait qu'après immunisation d'une ou des deux cornées, la peau reste vulnérable. Mais après guérison d'herpès cutané expérimental, peut-on provoquer une nouvelle éruption par inoculation au même endroit ?

Nous avons dit qu'après inoculation et guérison d'une cornée, l'autre cornée du même animal restait vulnérable. Ceci est vrai en gros. Cependant Doerr et Vochting ont constaté que la cornée neuve jouit d'une immunité partielle; la kérato-conjonctivite s'y produit, mais moins intense. Cette immunité partielle va en s'accroissant sensiblement au bout de quelques mois. (Rapporté d'après Levaditi : *Les Ectodermoses neurotropes*. Masson, 1922, pp. 219 et 229).

Si cette observation est juste, elle prouve le cheminement centrifuge du virus qui, parvenu à l'encéphale depuis la cornée infectée, irradie de là en sens inverse et atteint en particulier la cornée neuve, trop doucement, trop progressivement pour y déterminer une lésion, assez cependant pour y déclencher une réaction de défense. Cela ne fait, somme toute, que réaliser à bas bruit ce que l'expérience du lapin 75-E § 5) établissait brutalement. « Cette immunité s'accroît sensiblement au bout de quelques mois ? » Cela ne signifie-t-il pas que l'action du virus se poursuit bien au delà des phénomènes visibles ? Et cela ne semble-t-il pas apporter un commencement de réponse à la question que nous posons à la fin du paragraphe précédent : « Que devient le virus après la guérison objective des lésions provoquées par l'inoculation ? »

Ne peut-on penser que ce virus continue de végéter dans certains tissus de l'animal auquel on l'inocule ? Et que la victime est devenue un hôte ?

En résumé, l'inoculation du virus herpétique au lapin, quand elle ne détermine pas la mort de l'animal, provoque chez lui une réaction de défense qui le rendra immun à des inoculations ultérieures. Cette immunité acquise est périphériquement locale. Elle est en tous cas *tissulaire* et exprime la réaction des *cellules* touchées par le virus. Aussi pour une inoculation cornéenne, l'immunité existera-t-elle à la cornée choisie comme porte d'entrée ; à l'encéphale, vers lequel le virus se propage avec vivacité ; à la cornée vierge, mais de façon atténuée, car le virus est quantitativement diminué lorsque, du centre, il irradie vers la périphérie. On n'observera pas l'immunité à la peau. Rien ne prouve que le virus l'atteigne dans son expansion centrifuge. Par analogie, cependant, il est admissible qu'il y parvienne, mais si dilué qu'il est devenu inopérant. Il n'en est pas de la peau, surface grande atteinte par des nerfs trop divisés en ramuscules trop ténus, comme de l'œil, région limitée qui s'épanouit avec mesure au bout du volumineux nerf optique.

7. — Les races de virus herpétique

En partant d'éruptions humaines, on obtiendra tantôt une simple lésion ectodermique chez l'animal, tantôt, en outre, une encéphalite. Nous pouvons éliminer le facteur de la résistance inégale du terrain ; quand on envisage des

expériences nombreuses, ce facteur jouant dans tous les cas peut être négligé sans risque d'erreur.

Cela signifie évidemment que les virus herpétiques ne sont pas identiques les uns aux autres. Nous avons convenu de dire que les plus virulents jouissaient de facultés névricides. Cette faculté existe en puissance dans tous les germes herpétiques : en effet, un germe donnant seulement de la kératite vaccine contre un plus actif ; et d'autre part, en réalisant des passages de lapin à lapin, on pourra ou bien voir le germe s'atténuer très vite, ou bien s'exalter et acquérir des propriétés névricides constantes (notion de « virus fixe »).

Il nous semble important de ne pas perdre de vue le fait que nous venons d'avancer et qui n'est pas une simple spéculation, savoir : *La propriété de léser le système nerveux du lapin est bien pour le germe herpétique une propriété facultative ; mais la faculté de gagner ce système nerveux, de cheminer vers lui et de l'atteindre est un caractère permanent de ce virus.* C'est à cause de cette propriété constante qu'une souche donnée de virus herpétique non névricide vaccine le système nerveux contre l'atteinte, même intracérébrale, d'une souche névricide. C'est pour la même raison que des passages successifs peuvent, ou bien atténuer la vertu névricide d'une souche, ou l'exalter et la rendre fixe. L'atténuer quand le virus sort blessé, diminué de ses premières luttes avec des systèmes nerveux. L'exalter et le rendre à toute épreuve (virus fixe), quand il est endurci par ses premiers combats. Il est si évident que c'est même puéril de dire qu'un pouvoir ne peut diminuer et croître qu'à condition d'exister. En

sorte que la notion de neurotropisme facultatif appliquée au germe herpétique ne nous paraît pas exprimer la vérité des faits. Une souche herpétique serait plus ou moins neurotrope suivant qu'elle lèserait plus ou moins le système nerveux. Ce qui fait tenir le pouvoir de léser dans un mouvement qui se produirait ou ne se produirait pas. Avec le mot neurotrope, on semble admettre que le virus lèse le système nerveux chaque fois qu'il s'y rend et que, si le système nerveux n'est pas altéré, c'est que le virus ne l'a pas atteint. Cela est contraire à la réalité des choses.

Par contre, le mot affinité, à condition de le définir comme le fait notre Maître, M. Levaditi, s'adapte aux notions que nous venons d'exposer. L'affinité, pour M. Levaditi, c'est « la propriété que possède un germe, lorsqu'il est inoculé dans un tissu donné, de s'y implanter et d'y provoquer souvent une lésion locale ».

Nous dirons donc : le germe herpétique est constamment neurotrope, mais d'une nocivité (affinité de M. Levaditi) facultative pour le système nerveux.

Comment peut-on interpréter ce fait que, dans le système nerveux, la moelle n'est presque jamais endommagée par le virus herpétique et que, dans le cerveau, le mésocéphale et la région de l'hippocampe (zone élective) sont les plus vulnérables ?

Nous ne pouvons nous défendre, puisque seule l'hypothèse peut répondre à une telle question, d'avoir recours à la plus simple des deux qui se présentent à l'esprit,

sans oublier que la vérité est peut-être dans une troisième à laquelle nous ne pensons pas.

Première hypothèse. — Le virus herpétique est invinciblement attiré vers l'encéphale. Il s'y précipite en masse et, dans cet encéphale, dirige ses attaques principalement sur la zone élective qui est le suprême objet de sa convoitise. Il faut avouer que, pour un tropisme, ce serait un beau tropisme, et que tant de subtilité confond dans un germe si menu.

Deuxième hypothèse. — Le virus herpétique se répand dans *tout* le système nerveux. Mais certaines régions (zone élective en particulier) pour des raisons inconnues, sont plus propices à sa croissance, à l'entretien de sa vie ; et il s'y accumule, il s'y multiplie aux dépens de tissus qui sont ou moins aptes à lui résister, ou plus adaptés à ses besoins.

Cette hypothèse nous semble plus raisonnable que la précédente ; elle reçoit, du fait que certaines régions (moelle) du système nerveux peuvent, après inoculation intracérébrale, être virulentes sans être lésées, un commencement de vraisemblance ; nous l'acceptons comme pouvant correspondre à la réalité des faits et jusqu'à démonstration de sa témérité.

Pour ce qui est des rapports que le virus herpétique entretient avec l'ectoderme, ils nous paraissent pouvoir se définir ainsi : Le germe herpétique est constamment der-

motrope et d'une nocivité constante, encore qu'inégale, pour l'ectoderme.

En effet, la lésion ectodermique ne manque jamais, pour peu que le germe existe en assez grande quantité au point où l'on inocule le matériel qui est supposé le contenir. Et, même après de multiples passages cérébraux, le virus herpétique conserve intactes ses facultés « ectodermicides ».

Conclusions

L'enseignement expérimental nous incline à formuler les conclusions suivantes, qui valent pour le lapin (et aussi pour le cobaye) :

1° Le germe herpétique cultive dans l'ectoderme et dans le système nerveux du lapin. Rien n'indique qu'il soit capable de cultiver dans aucun autre des tissus de cet animal ;

2° Le germe herpétique se propage par voie nerveuse vers les centries et des centres vers la périphérie. Il est possible qu'il puisse cheminer par voie sanguine, mais cela n'est pas expérimentalement démontré ;

3° Il détermine une réaction de défense de la part des tissus qu'il atteint. Même quand il ne les lèse pas cliniquement, cette réaction de défense se produit, prouvant du même coup la présence du virus et son attaque, de violence atténuée ; elle se traduit par l'apparition d'une immunité. Cette immunité semble l'exaltation d'une propriété locale normale qui existe à un plus haut point dans

le système nerveux que dans l'ectoderme. Cette immunité est une faculté tissulaire accrue :

4° Le germe herpétique est *toujours dermatrope et toujours neurotrope*. Mais sa présence n'entraîne pas constamment de lésion objective pour nos sens. Il est d'une nocivité permanente (encore qu'inégale) pour l'ectoderme. Sa nocivité pour le système nerveux est variable (nocivité = affinité de M. Levaditi). Cette nocivité n'est jamais réduite à zéro ;

5° Si on exprime la conclusion n° 4 en regardant les choses, non plus du point de vue de l'agresseur, mais du point de vue de l'attaqué, on obtient :

Le lapin est sensible à l'infection herpétique dans son ectoderme et son système nerveux, qui sont le groupe de tissus accessibles à cette infection. Son ectoderme est toujours plus ou moins vaincu par le germe ; son système nerveux, toujours atteint, lui résiste assez souvent victorieusement.

Dans le système nerveux du lapin, l'encéphale est plus sensible que la moelle ; dans l'encéphale, la zone élective est la plus vulnérable.

* * *

Ces conclusions tendent à faire admettre que toute inoculation de virus herpétique au lapin aboutisse à ce que nous avons déjà appelé d'un néologisme : septinévrie. Septinévrie à porte d'entrée cornéenne, cutanée, génitale (on pourrait passer par le nez, le pharynx, la bouche). Septinévrie qui n'est pas toujours grave, qui n'est pas

toujours cliniquement appréciable, mais dont l'immunité naissant à sa suite dans le système nerveux prouve l'existence.

En sorte qu'on pourrait comparer l'herpès expérimental aux enchaînements de faits suivants :

1° Un furoncle cutané. — Une septicémie à staphylocoques évoluant à si bas bruit qu'elle passe inaperçue. Une métastase viscérale, enfin, le phlegmon périnéphrétique. Cet enchaînement correspond à l'inoculation herpétique cutanée aboutissant à l'encéphalite. Le lien entre le premier et le dernier terme de l'évolution sont : dans un cas, la septicémie ; dans l'autre, la septinévrie ;

2° Une dothiéntérie sans complications aboutit à l'immunité contre une nouvelle infection éberthienne. Une dothiéntenterie peut se compliquer en tous points de l'économie. Et ces faits ne sont explicables que du jour où on surprend la circulation du bacille efficient dans le sang. La dothiéntérie perd alors son nom et devient la fièvre typhoïde, l'infection éberthienne. La vésicule d'herpès, comme la plaque de Peyer, ne sont que phénomènes accessoires.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I

RÉSUMÉ DES NOTIONS ACQUISES SUR L'ENCÉPHALITE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN. SES RELATIONS AVEC L'HERPÈS EXPÉRIMENTAL.

1. — Découverte du virus

Strauss, Hirschfeld et Loew, en 1919 : (*New York Medical Journal*, 3 mai 1914, p. 772, et *Journal of Infectious Diseases*, p. 670 ; Mac Intosh et Turnbull : *British Journal of Experimental Pathology*, 1920, t. I, n° 2) réalisent des expériences sur le singe qui laissent fortement supposer l'existence d'un agent encéphalitique dans le cerveau d'individus morts d'encéphalite léthargique.

Levaditi et Harvier (*C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXIII, 20 mars, 24 mars, 8 mai, 24 juillet ; *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XXXIV, n° 12, p. 911 ; Levaditi, Har-

vier et Nicolau, t. XXXIV, n° 1), en apportèrent la preuve, obtenant, sur 41 inoculations, 2 résultats positifs avec passages en série, dans 2 cas (un virus très virulent d'origine cérébrale, virus fixe, un virus atténué d'origine naso-pharyngée)

2. — Sources du virus.

Le virus a été décelé dans le cerveau des malades morts d'encéphalite léthargique; dans leur sécrétion naso-pharyngée, dans leur salive, également dans leurs selles (Kling, Davide et Liljenquist : *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, t. XXXVII, n°s 21-25).

Si l'on compare ces sources à celles du virus herpétique, on constate : une origine différente, la lésion encéphalique ou la lésion éruptive; deux origines communes, la sécrétion naso-pharyngée et la salive. Quant à la présence du virus dans les selles, nul doute qu'elle existe aussi pour le virus herpétique, car elle ne doit être due qu'à la déglutition de la salive. Le virus de l'encéphalite n'a pu être décelé dans le sang ni dans les tissus. Cependant, nous devons à la vérité de signaler les résultats ou positifs, ou douteux obtenus par quelques expérimentateurs avec ce liquide. Il ne semble pas cependant qu'on ait la certitude de la présence du virus encéphalitique dans le sang. Nous nous rappelons qu'il en va de même pour le virus herpétique. Par contre, le virus encéphalitique a été mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien des malades mais avec difficulté.

Les travaux d'Ottolenghi, Tonietti, d'Antona (*C. R. Acad. de Fisocritici*, 2 J. 2.20; *Policlinico*, 1920), et de Bastaï (*Riv-critica di Clini. Medica*, 25 avril 1920), qui sembleraient contredire ces deux derniers points, concernent vraisemblablement (Levaditi : *Les Ectodermoses neurotropes*, p. 133-34), un autre germe, le virus de la maladie spontanée du cobaye, étudié par Ionesco-Mihaïesti (*C. R. de la Soc. de Biol*, 1921, t. LXXXIV).

Donc, même absence de virus dans le sang, ou tout au moins même absence de preuve définitive de sa présence dans ces humeurs pour le virus herpétique et pour l'encéphalitique.

3. — Caractères du virus

C'est un virus filtrable. Il se conserve dans la glycérine; il résiste à la dessiccation au moins pendant quarante-quatre jours; il est encore virulent après dilution au millième. Il résiste à la centrifugation. Il est détruit par chauffage à 56° pendant une heure. Il est détruit par la bile, par les matières colorantes, par de nombreux antiseptiques.

Il se conserve à la température ordinaire au moins quatre-vingt-seize jours dans le lait et quinze jours dans l'eau.

Il ne diffuse ni dans la glycérine, ni dans les fragments de tissus, ni dans la gélatine. Il résiste à l'autolyse cadavérique.

Tous les caractères du virus herpétique, nous venons de les passer en revue en lisant ceux du virus encéphalitique. Quelques-uns ont été cherchés sur ce dernier et pas

sur le premier. C'est la seule différence, différence par omission, pouvons-nous dire hardiment.

4. - Inoculations à l'homme et aux animaux

I. — A L'HOMME. — Elle a été réalisée récemment par Alfred Schnabel, qui a ainsi enrichi puissamment les notions que nous avons des rapports entre l'herpès et l'encéphalite léthargique. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 1.2.23, n° 5.)

Cet auteur, ayant inoculé un lapin avec du virus fixe encéphalitique (virus Berlin), sacrifia l'animal en pleine période d'encéphalite expérimentale. Ayant préparé une émulsion du cerveau de cet animal, il s'en inocula à lui-même une petite quantité à la lèvre supérieure en plein bord rouge, après scarification de celle-ci. Au bout de deux jours, trois papules se montrèrent au point inoculé, qui devinrent, dans les vingt-quatre heures suivantes, des vésicules typiques d'herpès. Au bout d'une semaine, elles étaient guéries et, pendant tout ce temps, l'auteur n'éprouva aucun signe de généralisation et aucune fièvre.

Deux lapins, inoculés à la cornée avec de la sérosité provenant des vésicules labiales expérimentales de Schnabel, firent chacun une kérato-conjonctivite violente et moururent ; l'un seize jours ; l'autre, vingt et un jours, après l'infection avec des signes typiques d'encéphalite.

Ce qui ajoute à cette expérience remarquable, c'est que la salive de l'auteur, non virulente avant l'inoculation, le devint ensuite et l'était encore une semaine après la guérison des vésicules. Un lapin inoculé à la cornée avec

de la salive de l'auteur contracta une kérato-conjonctivite et mourut le dix-septième jour

Une telle expérience rend, à notre sens, tout à fait superflu de chercher tous les petits signes qui rapprochent l'un de l'autre les virus encéphalitique et herpétique. Mais son intérêt est plus grand encore en jetant beaucoup de lumière sur la question de savoir ce que signifie le virus salivaire et comment il parvient à la cavité buccale. Nous y reviendrons plus loin (en étudiant le virus salivaire des porteurs de germes).

II. — INOCULATION AUX ANIMAUX.

A. ANIMAUX RECEPTIFS. — Le lapin, le cobaye, la souris sont réceptifs

Les singes aussi, mais plus résistants.

Le mouton, la poule, le chien, le chat, le pigeon paraissent réfractaires

Le lapin est l'animal de choix, pour des raisons d'ordre pratique.

En somme, les animaux réceptifs à l'herpès sont sensibles au virus encéphalitique.

B) MODE D'INFECTION DES ANIMAUX. —

a) Voie cérébrale.

C'est celle à quoi on a pensé dès le début. Elle permet d'obtenir une encéphalite typique.

b) Plusieurs autres voies aboutissent aussi au développement d'une encéphalite, sauf très rares exceptions, mais on peut, en outre, observer une lésion au point d'inoculation quand ce point fait partie de l'ectoderme.

Voie cornéenne, et il se produit une kérato-conjonctivite; voie cutanée, et on assiste à une éruption papulo-squameuse analogue à celle que provoque l'inoculation de germe herpétique; voie génitale, voie oculaire (chambre antérieure) péritonéale, musculaire (muscles de la nuque), trachéale, testiculaire, nasale, conjonctivale, nerveuse (nerf sciatique). On ne confère pas de lésions en utilisant la voie sanguine et sous-cutanée, ni par la voie des glandes salivaires.

C. LÉSIONS OBTENUES.

a) Encéphalite expérimentale.

Signes et évolution. — Rien ne la distingue essentiellement de l'encéphalite herpétique du lapin. Le virus fixe donne une maladie plus rapide, la mort survenant chez le lapin dans certains cas du deuxième au troisième jour. En moyenne, la durée est de cinq à huit jours, donc un peu plus courte qu'avec le virus de souche herpétique. Cette différence est la seule notable.

On constate de la température (40°-41°); il y a polynucléose pseudo-éosinophile avec diminution du nombre relatif des lymphocytes et léger accroissement du chiffre des gros mononucléaires; enfin, diminution de la résistance globulaire (Levaditi et Nicolau : *Les Ectodermoses neurotropes*, pp. 186 et 187).

β) Lésions histologiques.

Rien ne les différencie des lésions de l'encéphalite her-

pétique du lapin, si ce n'est, dans les cas à évolution rapide, une infiltration à polynucléaires plus importante. Or, les lésions observées chez l'homme, qui sont plus chroniques, sont comparables à l'encéphalite expérimentale du lapin, peut-être plus encore quand elle a été provoquée par le germe herpétique que par un virus, venu d'un cas humain d'encéphalite léthargique, mais exalté par de nombreux passages.

b) Lésions ectodermiques.

Elles sont semblables à celles engendrées par le virus herpétique. Notamment, rien ne distingue la kérato-conjonctivite herpétique de l'encéphalitique. Ce qui caractérise l'infection du lapin par le germe encéphalitique, c'est que cet animal y succombe pour ainsi dire toujours quand on emploie un virus fixe, tandis que certains animaux résistent à l'inoculation cornéenne de virus herpétique même exalté par de nombreux passages. Mais nous devons noter le cas d'un lapin qui, inoculé par voie génitale avec du virus fixe encéphalitique, résista à cette inoculation et, après avoir été très malade, finit par guérir. Au rebours, les lapins inoculés avec des virus de souches directement humaines sont exceptionnellement tués par le virus encéphalitique, ainsi qu'il appert des expériences faites en série par Levaditi et ses collaborateurs du 25 décembre 1919 au 11 juin 1920 (39 échecs sur 41 tentatives).

En définitive, rien, dans les modes d'infection possibles, des animaux, rien dans les lésions provoquées, ne

peut servir à différencier radicalement l'infection encéphalitique de l'infection herpétique du lapin.

D. — VIRULENCE DES HUMEURS ET DES ORGANES.

« Le virus existe dans le cerveau des animaux infectés, quelle que soit sa voie de pénétration. » (Levaditi.)

Il existe aussi dans la moelle épinière, même sans y avoir provoqué de lésions visibles.

On ne le trouve pas dans le sang (sang total, artériel ou veineux; éléments de ces deux sangs). (Levaditi : *Les Ectodermoses neurotropes* p. 196.)

On ne peut le déceler dans la moelle osseuse, le poumon, le rein, la rate, le foie, le pancréas, les testicules, les glandes salivaires. (Levaditi, Harvier, Nicolau, *loc. cit.*).

Le virus existe dans les lésions ectodermiques provoquées par inoculation (éruption, kératite).

Il existe dans les sécrétions naso-pharyngées.

Toutes ces données sont conformes (quoique plus richement détaillées) à celles que nous avons enregistrées pour l'infection herpétique du lapin

Mais, il y a une différence à signaler : on a pu déceler le virus de l'encéphalite dans le liquide céphalo-rachidien (1) tandis qu'il n'est pas définitivement prouvé qu'il existe dans cette humeur chez les herpétiques. Il est juste de dire que, par définition, le virus encéphalitique doit pullu-

(1) Le virus « Berlin » est d'origine céphalo-rachidienne.

ler davantage dans le système nerveux des seconds, d'où sans doute la différence entre le liquide céphalo-rachidien des deux sortes de malades. Enfin, quelques auteurs auraient trouvé le virus encéphalitique dans le sang des malades (voir page 86).

E. — L'IMMUNITÉ DANS L'ENCÉPHALITE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN.

Comme tous les lapins inoculés mouraient, on a essayé de provoquer chez eux une vaccination active. M. Levaditi est arrivé à cette conclusion, qu'il considère comme perfectible : « il est possible de conférer l'immunité au lapin, vis-à-vis de l'inoculation du germe dans la chambre antérieure de l'œil en se servant, comme vaccin, de virus desséché, de virus vivant et de virus traité par l'éther. Cette immunité n'est cependant pas absolue, puisque les animaux qui ont résisté à une telle inoculation d'épreuve, se montrent sensibles à l'infection intra-cérébrale ». Il en est de même si, après vaccination, on inocule le lapin par voie nasale : l'incubation très ralentie témoigne en faveur d'une immunité partielle.

En outre, l'immunité qu'on obtient paraît « rentrer dans le cadre des immunités locales ». (Levaditi, *loc. cit.*, p. 220.) Il semble que le sérum des animaux vaccinés soit dépourvu de propriétés neutralisantes *in vitro* et *in vivo* à l'égard du virus encéphalitique (Levaditi, *loc. cit.*, p. 217). Nous reviendrons sur ces faits au terme de ce chapitre.

Tous les faits que nous venons de grouper rapidement rapprochent jusqu'à les superposer les infections expérimentales herpétique et encéphalitique. Un caractère encore plus décisif pour les identifier vient des expériences d'immunité croisée qui ont été vérifiées par de nombreux auteurs : un animal dont la cornée est devenue réfractaire à l'infection herpétique résiste aussi à l'inoculation cornéenne de virus fixe encéphalitique et inversement.

F. — CHEMINEMENT DU VIRUS ENCÉPHALITIQUE DANS L'ORGANISME DU LAPIN.

Le virus encéphalitique se propage dans l'organisme du lapin par voie nerveuse centripète. (Inoculation dans le sciatique — résultat positif. Inoculation dans la chambre antérieure de l'œil ; l'humeur aqueuse ne contient plus le virus quarante-huit heures après l'inoculation ; le nerf optique et le cerveau sont déjà virulents. Levaditi, Harvier et Nicolau : *Les Ectodermoses neurotropes*, p. 188.) Le cheminement centrifuge existe aussi, et il s'accomplit par le moyen des nerfs. (Les nerfs optiques — les rétines — la moelle de lapin inoculés avec le virus encéphalitique par voie intra-cérébrale sont virulents et confèrent l'encéphalite.)

Nous notons que nous avons escompté les résultats expérimentaux que nous venons de rappeler en traitant du cheminement du virus herpétique dans l'organisme du lapin, à seule fin de rendre plus compréhensible certains faits qui établissent le cheminement centrifuge du virus herpétique par voie nerveuse, sans que les expériences

où on les note aient été entreprises avec le but de les mettre en évidence (kérato-conjonctivite double du lapin 75-E inoculé à la peau du flanc. Immunité partielle de la cornée droite quand la gauche est guérie d'une inoculation herpétique kératogène).

Par ailleurs, l'impossibilité de déceler le germe encéphalitique dans les tissus et la difficulté de prouver qu'il existe dans les humeurs (réserve faite pour le liquide céphalo-rachidien) ne permet pas d'appuyer sur des bases fermes l'idée que ce germe chemine habituellement dans l'organisme autrement que par la substance nerveuse.

Donc à ce point de vue encore les deux germes encéphalitique et herpétique ne sont pas séparables.

Mais une expérience fort importante de Levaditi, Harvier et Nicolau (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, p. 957), ajoute des données qui fournissent matière à réflexion à ce que nous savons déjà du mode de cheminement du virus encéphalitique. Rapportons leur expérience :

« La lapine pleine 34-A reçoit, dans la chambre antérieure de l'œil, un mélange de virus fixe et de sérum normal de mouton. Elle meurt d'encéphalite (lésions cérébrales typiques) le onzième jour. On trouve à la nécropsie neuf fœtus de 10 à 12 cm., dont on extrait aseptiquement les organes. On prélève également le placenta et un fragment de la glande mammaire, laquelle contient du lait. Le cerveau de la mère, la glande mammaire, le placenta, le cerveau d'un des fœtus, ainsi que le foie du même fœtus, servent à préparer des émulsions qui sont inoculées directement dans le cerveau de lapins neufs, à la dose de 0,2 centimètre cube.

1° Cerveau de la mère : lapin 74-A meurt d'encéphalite le quatrième jour (lésions typiques).

2° Glande mammaire : lapin 75-4 meurt le sixième jour (lésions caractéristiques). Passage positif sur le lapin 14-0 (encéphalite le sixième jour).

3° Placenta : lapin 72-A meurt le cinquième jour (lésions typiques). Passage positif sur le lapin 90 (encéphalite le quatrième jour).

4° Cerveau du fœtus, lapin 76-A meurt le neuvième jour (lésions typiques). Passage positif sur le lapin 34-0 (encéphalite le quatrième jour).

5° Foie du fœtus : lapin 73-A survit.

L'examen histologique des organes du fœtus montre l'absence de toute lésion d'encéphalite (hémorragies cérébrales discrètes), une hyperémie intense du foie, sans altérations dégénératives ou inflammatoires (présence de très nombreux mégacaryocytes) et l'intégrité complète du rein. Le placenta est normal ».

Etant donné qu'il n'y a, à notre su, pas de jonction nerveuse entre le ou les fœtus et l'organisme de leur mère, et que tous les échanges entre les deux êtres sont transvasculaires, il faut bien admettre, croyons-nous, que le virus décelé dans le cerveau du fœtus de la lapine 34-A, morte après inoculation intra-oculaire, y soit parvenu en cheminant par voie sanguine. Au moins est-ce là l'hypothèse la plus simple, sinon la seule vraisemblable. Cela établirait la réalité de la présence du virus dans le sang ;

or cette réalité (que certains auteurs affirment avoir vérifiée) est difficile à prouver directement, puisque mainte expérience de M. Levaditi et de ses collaborateurs ont échoué à déceler le virus dans le sang, veineux ou artériel, total ou divisé en ses éléments constituants (Levaditi, *loc. cit.*, p. 196). Peut-être ces échecs sont-ils explicables de deux manières : il est possible que le virus n'existe dans le sang que pendant certains moments, quand s'établissent des « décharges » de virus ; d'autre part, il s'y trouve sans doute sous une forme diluée qui rend inopérantes les inoculations qu'on pratique avec des quantités de matière sanguine obligatoirement faibles. Ce qui conduit à imaginer qu'on pourrait remédier à cet état de chose en concentrant une masse de sérum sanguin importante par évaporation partielle dans le vide à 37°, ce qui enrichirait la substance en virus sans altérer celui-ci. Cette méthode pourrait aussi être appliquée au liquide céphalo-rachidien (1).

L'expérience ci-dessus relatée qui montre la transmission héréditaire du virus encéphalitique chez les animaux, a son parallèle clinique dans les cas observés d'enfants naissant encéphalitiques de mères elles-mêmes malades. Elle conduit non seulement à admettre la présence du virus dans le sang, sous des conditions indéterminées, mais encore elle incite à étudier en série comment se compor-

(1) Des expériences entreprises depuis un mois dans les laboratoires de M. le professeur Jeanselme et de M. Levaditi avec du liquide céphalo-rachidien d'un encéphalitique ancien, en le traitant de cette manière ne nous ont encore pas donné de résultat concluant.

tent les fœtus quand la mère ne meurt qu'après les avoir mis bas ou quand elle survit à son infection (herpétique). Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Il semble qu'on puisse conclure que le germe herpétique et la maladie herpétique du lapin, d'une part, le virus encéphalitique recueilli à partir de cas humains et ayant provoqué l'encéphalite expérimentale du lapin, d'autre part, soient 2 échantillons appartenant à une même classe de virus; que les maladies provoquées soient deux variétés d'un même processus général, distinctes seulement par la plus grande gravité de pronostic dans un cas que dans l'autre. Il semble en un mot que les germes herpétique et encéphalitique soient semblables et que nous puissions entreprendre un essai de pathogénie générale de ces deux infections humaines : l'herpès et l'encéphalite dite léthargique, en utilisant, d'ensemble, les résultats acquis par les expérimentateurs avec ces deux virus séparément ou conjointement.

Mais voici que s'élève une protestation méthodique de la part de M. Kling et de ses collaborateurs, Davide et Liljenquiste. Ces auteurs présentent des objections qui obligent à critiquer les résultats obtenus par Levaditi et ses collaborateurs, par Doerr, Schnabel, Vochting, Lüger et Lauda, Blanc et Caminopetros, Strauss, Hirschfeld et Lœve et à chercher où siège la vérité : entre les mains de M. Kling qui prétend avoir seul le véritable virus de l'encéphalite humaine, alors que tous les autres ont seulement le virus

de l'herpès; ou entre les mains des savants ci-dessus énumérés (et nous en avons passé), qui peuvent croire que M. Kling est victime d'une illusion précisément semblable à celle dont il les prie de se garder. Malgré la possibilité au moins théorique d'une telle erreur (*des expériences en cours montreront, sans doute, péremptoirement où est la vérité, et si les virus Kling sont réellement des virus encéphalitogènes humains*), la controverse mérite d'être exposée avec quelque détail pour ce qu'elle a d'intéressant en soi et comme exercice de discussion scientifique.

**5. — L'Agent considéré comme cause efficiente
de l'encéphalite humaine (Virus C. de Levaditi,
Virus Berlin en particulier).**

**Est-il véritablement le virus qui provoque
cette maladie ?**

Discussion des objections Kling

A. — EXPOSÉ DES ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX DE M. KLING.

Dans une note à la Société de Biologie, en date du 13 mars 1922, il semble qu'on relève le point de départ du doute que le virus C (Levaditi) et le virus Berlin (Dœrr et Schnabel) soient réellement l'agent efficient de la maladie de Von Economo

Note I. — 13 mai 1922, p. 75 des Comptes rendus de la Société de Biologie. — Dans une certaine famille H...,

le père, tombé malade le 7 janvier 1921, mourut d'encéphalite. La mère fut malade pendant une semaine et guérit. Un des enfants fut pris le 31 janvier d'une toux et de vomissements si violents que sa mère en conçut des craintes pour sa vie. Une diarrhée s'installa, qui durait encore quand M. Kling eut l'idée de chercher dans les selles de cet enfant le virus de l'encéphalite.

Emulsionnées dans de l'eau physiologique, filtrées deux fois sur papier, puis sur bougies Berkefeld, elles donnèrent un liquide dépourvu de bactéries ordinaires, qui fut inoculé au lapin 64, à raison de 0.2 centimètre cube, dans le cerveau et de quelques gouttes dans le sciatique (virus intestinal H).

Pendant les premiers jours, on ne put observer autre chose que de la fièvre (maximum $41^{\circ}3$; trois jours à 41° ; puis diminution). Pas d'autre symptôme chez l'animal.

Le quatorzième jour, le lapin paraît incommodé, donne des marques de lassitude, est somnolent et exécute des mouvements incoordonnés.

L'animal fut sacrifié le dix-septième jour.

Son cerveau présentait les lésions typiques de l'encéphalite humaine.

La culture de l'encéphale demeura négative.

Des passages en série furent alors pratiqués, de cerveau à cerveau.

Premier passage : sur les lapins 101 et 102.

Le lapin 101 mourut au bout d'un mois. Lésions typiques, avec neuronophagie abondante.

Au troisième passage : un lapin meurt le sixième jour.

Au quatrième passage : un lapin meurt au bout de quatre mois :

Au cinquième passage : deux lapins ne présentant et n'ayant pas présenté de signes d'encéphalite sont sacrifiés : l'un au bout d'un mois, l'autre au bout de quatre. Leurs cerveaux ont des lésions typiques.

Note II. — 13 mai 1922, p. 77.

M. Kling et ses collaborateurs donnent les caractères de l'encéphalite qu'ils provoquent avec les virus dont ils se servent, qu'ils considèrent comme différant essentiellement des virus fixes (Levaditi et Doerr et Schnabel).

Durée : La maladie expérimentale encéphalitique du lapin évolue en un laps de temps qui va de quatre jours à sept mois.

L'agent virulent est encore décelable dans le cerveau d'un animal sacrifié au bout de huit mois.

Signes : Quand l'évolution se fait vers la mort du lapin en expérience, les signes qu'on observe sont analogues à ceux qu'on note chez l'homme.

Quand la mort ne survient pas, il n'y a pas de signes et, cependant, il y a des lésions discrètes mais pathognomoniques dans le cerveau.

Lésions : Elles reproduisent les lésions humaines avec leur caractère de chronicité. Les auteurs ne s'expliquent pas nettement sur le point de savoir si les animaux que leur virus a tués en quatre jours, en six jours, en treize

jours présentent les mêmes lésions que ceux qui résistent des mois ou qu'il faut sacrifier pour examen histologique.

Spécificité : M. Kling pense que les lésions observées sont spécifiques du virus employé, puisqu'elles n'existent jamais dans le cerveau des lapins neufs et qu'elles sont toujours comparables entre elles.

Conclusions : M. Kling conclut en disant que de deux choses l'une : ou bien son virus est de même nature que celui de M. Levaditi et celui de MM. Doërr et Schnabel ; et alors il s'agit d'une race moins virulente ; ou bien il est de nature différente.

Note III. — 13 mai 1922, p. 79.

M. Kling compare les lésions déterminées par les virus « C » ou « Berlin », à celles produites chez des lapins sacrifiés quelques mois après leur inoculation avec un de ses virus scandinaves.

A. — Les lésions de l'encéphalite expérimentale de Levaditi et des auteurs allemands, observées chez des animaux morts en quatre à six jours, sont bien plus aiguës que celles de l'encéphalite humaine. Elles sont en tout comparables à celle que détermine le virus herpétique quand il entraîne l'évolution d'une encéphalite aiguë mortelle.

B. — M. Kling dit que les lésions de son encéphalite expérimentale sont bien plus chroniques et sont tout à fait semblables à celles qu'on note chez des sujets morts d'encéphalite

Dans cette même note, M. Kling signale, *et il semble que nous touchions ici au nœud de la question* :

a) Que le virus C. de M. Levaditi vient du cerveau d'une malade (Hoff..., Louise), qui, au cours de l'encéphalite dont elle mourut, fit une éruption d'herpès facial. Par conséquent, « la possibilité n'est pas exclue » que M. Levaditi ait simplement étudié le virus herpétique en croyant étudier le virus qui avait provoqué l'encéphalite et, par elle, la mort de Mme Hoff...

b) Que le virus « Berlin » de Dœrr et Schnabel provient du liquide céphalo-rachidien d'un cas mortel à signes encéphalitiques, mais sans vérification histologique. Donc la « possibilité n'est pas exclue » qu'il ne se soit pas agi d'une encéphalite léthargique.

Conclusion : M. Kling conclut que ce sont là des faits qui ne plaident pas en faveur de l'identité de ses virus et des germes C et Berlin.

Dans la communication suivante à la Société de Biologie, MM. Kling, Davide et Liljenquiste étudient le résultat d'inoculations cornéennes avec les virus scandinaves; ils renforcent sur leurs observations à ce sujet et sur des expériences d'immunité leur opinion que le virus C et le virus Berlin ne soient que des échantillons de virus herpétique et non du virus encéphalitique.

Note I. — 30 juin 1922.

Exp. I. — Avec du virus ayant subi trois passages cérébraux sur le lapin, et conservé, depuis le dernier pas-

sage, pendant cinq jours dans la glycérine, on infecte la cornée du lapin 200, le 15 avril 1921. Le lendemain, les stries de scarification sont blanchâtres et « disparaissent sous peu au bout de quelques jours ». La cornée redevient transparente. Le lapin est très bien portant.

On le sacrifie, le 14 août, au bout de quatre mois.

Exp. II. — Avec du virus de deuxième passage, d'origine cérébrale, glyciné pendant trois semaines, M. Kling inocule, le 18 novembre 1921, la cornée gauche des lapins 445 et 446. Le lendemain, la cornée prend une teinte blanchâtre. Il y a une conjonctivité légère, qui cesse au bout de cinq à six jours, chez un des animaux, un peu plus tard chez l'autre.

Le lapin 446 est sacrifié le cinquième jour. Le cerveau est trouvé normal.

Le lapin 445 est sacrifié le 6 juin 1922, au bout de six mois et demi. Le cerveau, macroscopiquement indemne, présente des altérations histologiques d'encéphalite lésionnelle.

Exp. III. — On scarifie les cornées d'un lapin, le 25 décembre 1921. On recueille le liquide céphalo-rachidien d'un parkinsonien, ancien encéphalitique, et on l'instille dans les sacs conjonctivaux de cet animal. On ne note rien aux yeux, les jours suivants. On sacrifie l'animal quatre mois et demi après, le 4 mai 1922.

On trouve des altérations typiques discrètes du mésocéphale.

Sur quatre autres lapins inoculés dans le cerveau avec le même liquide céphalo-rachidien, deux sacrifiés aussi le 4 mai 1922, avaient des lésions intenses.

Note II. — Même date, pages suivantes, intitulée : « Prétendues relations entre le virus encéphalitique et le virus herpétique ».

Dans cette note, les auteurs ont demandé à des expériences d'immunité croisée la preuve que leur virus est bien différent du virus herpétique, ce qui n'est pas le cas (toujours pour ces auteurs) du virus C et du virus Berlin. Leurs expériences sont résumées en trois tableaux que nous reproduisons :

TABLEAU I

Il concerne : 3 lapins 584, 537 et 499, inoculés six à sept mois auparavant avec du virus encéphalitique scandinave.

1 lapin 629 inoculé, quatre mois et demi avant, avec du virus herpétique kératogène.

1 lapin 709, témoin neuf.

L'immunité éventuellement provoquée chez les quatre lapins est interrogée par inoculation cornéenne et intracérébrale de virus herpétique encéphalitogène (Souche S).

Lapins	Infection avec	Epreuve d'immunité au bout de	Signes	Résultats	Lésions
584	Virus encéphal. H - cérébral	6 mois 1/3	Kérato - conjonctivite Convulsions typiques	Mort au bout de 3 jours 1/2	Encéphalitiques épidémiques et herpétiques
537	Virus encéphal. L-naso-pharyp.	6 mois 1/2	id.	id.	id.
499	Virus encéphal. H - intestinal	7 mois	id.	id.	id.
629	Virus herpétiq.	4 mois 1/2	O	Survie	
709	Lapin témoin		Kérato - conjonctivite Convulsions typiques	Mort en 3 jours	Encéphalitiques herpétiques

TABLEAU II

Il concerne : 1 lapin 550 inoculé, six mois et demi auparavant, avec du virus encéphalitique scandinave.

1 lapin 548 inoculé, six mois un tiers auparavant, avec du virus herpétique.

1 lapin 710, témoin neuf.

La recherche de l'immunité fut faite avec le même virus herpétique que ci-dessus, mais seulement par inoculation cornéenne.

Lapins	Infection avec	Epreuve d'immunité au bout de	Signes	Résultats	Lésions
550	Virus encéphal. H - cérébral	6 mois 1/2	Kérato - conjonctivite Convulsions typiques	Mort au bout de 16 jours	Encéphalitique épidémiques et herpétiques
548	Virus herpétiq.	6 mois 1/3	O	Survie	
710	Lapin témoin		Kérato - conjonctivite Convulsions typiques	Mort en 12 jours	Encéphalitiques herpétiques

TABLEAU III

Il concerne 3 lapins :

1° Lapin 375 inoculé, 4 mois auparavant, avec du virus encéphalitique scandinave.

2° Lapin 371, traité de la même façon.

3° Lapin 790, témoin.

Mais cette fois, les réinoculations de contrôle étaient faites avec du virus herpétique uniquement kératogène.

Lapins	Infection avec	Epreuve d'immunité au bout de	Signes	Sacrifié au bout de	Lésions
375	Virus encéphalit. H - cérébral	4 mois	Kérato - conjonctivite	5 jours	Encéphalitiques épidémiques
371	Virus encéphalit. H - intestinal	4 mois 1/2	id.	id.	id.
790	Lapin témoin		id.	id.	O

Conclusions. — M. Kling conclut que les virus scandinaves, dont il s'est servi sur les lapins ci-dessus, ne créant pas d'immunité contre l'infection herpétique, ne fût-elle que kératogène, sont différents des virus herpétiques.

« Il ne semble donc pas exister de parenté entre notre virus encéphalitique et le virus herpétique. » (Kling.)

Enfin, dans une note parue le 13 juillet 1922, M. Kling et ses collaborateurs tirent encore argument pour la spécificité exclusive de leurs virus vis-à-vis de l'encéphalite humaine de ce fait qu'ils ont obtenu neutralisation des dits virus *in vitro* par des sérums de convalescents.

Sur douze animaux inoculés avec un mélange de virus encéphalitique scandinave et de sérum d'encéphalitique convalescent, 16,6 pour cent furent atteints. Sur douze animaux inoculés avec un mélange de virus et de sérum, mais prélevé cette fois sur un enfant de un an notoirement indemne, 58,9 pour cent furent atteints. Même, on obtient un résultat meilleur encore quand, au lieu d'employer au hasard de grosses doses de virus, on réduit celui-ci à la quantité juste suffisante pour provoquer l'encéphalite.

Ces résultats s'opposant en apparence à ceux obtenus

par M. Levaditi, M. Kling y voit un indice de plus pour établir l'originalité spécifique de son virus.

B. — ANALYSE DES ARGUMENTS DE MM. KLING, DAVIDE ET LILJENQUISTE.

Ces arguments peuvent être classés en quatre catégories :

1° L'origine encéphalitique des virus C et Berlin est discutable ;

2° Différences évolutives et anatomo-pathologiques entre les cas expérimentaux Kling et les cas expérimentaux Levaditi (ou autres) ;

3° Les virus encéphalitiques Kling ne vaccinent pas contre le virus herpétique ;

4° Le sérum de convalescent d'encéphalite neutralise les virus scandinaves ; il ne neutralise pas le virus C.

1° Origine des virus C et Berlin ; origine du virus Kling H. Intestinal.

a) *Virus C.* — M. Kling admet la possibilité que le virus C, obtenu à partir du cas Hoff..., soit du virus herpétique, puisque cette malade eut des vésicules d'herpès avant de succomber à son encéphalite.

Il faut envisager deux hypothèses : a) Le virus C contient du germe herpétique, et il ne contient que cela ; et alors il devient démontré du même coup que l'herpès peut donner de l'encéphalite à l'homme, et c'est somme toute ce que tendent à établir les travaux de M. Levaditi et

d'autres savants. Le germe herpétique est encéphalitogène pour l'homme dans des conditions que nous ne connaissons pas. Supposer que le cerveau de Mme Hoff... ne contenait que le virus herpétique, c'est résoudre le problème *ex abrupto*.

3) On peut dire : le virus C contient du germe herpétique ; mais il contient, en outre, le germe encéphalitique véritable, celui que M. Kling étudie à l'état de pureté et qui est la vraie cause de la mort chez Mme Hoff... Et si la portion encéphalito-humaine du germe n'est pas apparue dans les expériences, c'est que la portion herpétique déterminait chez les animaux des lésions trop brutales, trop grossières, trop rapides surtout qui empêchaient cette part vraiment encéphalitogène du virus de révéler sa présence.

Mais alors, n'est-il pas étonnant que, dans le cerveau humain, il n'en ait pas été de même ? En effet, si le germe herpétique est d'une virulence si grossière, qu'il soit bien éloigné des germes plus délicats de M. Kling, ce germe herpétique a dû, chez l'homme aussi, être l'auteur des lésions et de la mort, comme on voit qu'il l'est chez les animaux (puisque M. Kling suppose que les animaux inoculés avec du virus C meurent d'encéphalite herpétique). Cela est si étonnant que le bon sens a peine à l'admettre. Dès qu'on accepte le doute de M. Kling, on peut supposer que le virus C contient seulement du virus herpétique, ou qu'il soit un mélange de virus^o herpétique et de virus réellement encéphalitique épidermique, mais il faut admettre que c'est le germe herpétique qui a causé la mort de Mme Hoff... par encéphalite. Le doute de

M. Kling conduit donc à poser ce fait que M. Levaditi et bien d'autres essayent seulement de rendre vraisemblable et admissible, savoir : que le germe de l'herpès peut engendrer une encéphalite mortelle chez l'homme.

Il y aurait un moyen simple de dissocier les deux parties que nous venons de supposer constituer le virus C : soit une série d'animaux vaccinés contre l'herpès par scarifications cornéennes au besoin bilatérales. Une fois ces animaux guéris de leur kérato-conjonctivite herpétique, qu'on en conserve la moitié comme témoins; qu'on inocule aux cornées les animaux de l'autre moitié avec du virus C; si ce virus C n'est que du virus herpétique, les animaux réinoculés resteront perpétuellement comparables aux témoins (censés réinoculés naturellement avec du virus de souche notoirement herpétique). En les sacrifiant quelques semaines ou mois plus tard, on observera en moyenne dans les systèmes nerveux des deux séries les mêmes lésions ou la même absence de lésions. Si, au contraire, ce virus C comporte une portion spécifique de l'encéphalite épidémique foncièrement différente du germe herpétique ne vaccinant pas contre l'herpès et, par conséquent triomphant de l'immunité acquise par un animal contre le virus herpétique, on observera dans le système nerveux des animaux inoculés la seconde fois avec du virus C des lésions qui manqueront chez les témoins réinoculés avec une souche herpétique.

En résumé, l'analyse montre la portée de l'opinion de M. Kling concernant la possible nature herpétique du virus C; cela conduit à admettre que le germe de l'herpès

puisse donner à l'homme une encéphalite mortelle, comme aux animaux réceptifs; et en effet, tout se passe chez les malades atteints par l'encéphalite épidémique comme si le germe herpétique devenait chez eux capable de provoquer des altérations nerveuses comme il en détermine chez les animaux de laboratoire. A cet égard, nous admettons tout à fait l'hypothèse de M. Kling, en ce qu'elle apporte un appoint inattendu à la démonstration d'une théorie que beaucoup d'expériences permettent d'édifier.

b) *Virus Berlin*. — M. Kling, observant que, chez le malade de Bâle qui a fourni le virus « Berlin », il n'y a pas eu de vérification histologique, en tire argument pour discuter le caractère spécifique du germe trouvé, malgré les signes cliniques qui permettaient le diagnostic d'encéphalite épidémique.

Pour que — comme le suppose M. Kling — ce virus ne soit, en effet, point celui de l'encéphalite épidémique, il faudrait :

- 1° Dénier la valeur des observations cliniques;
- 2° Supposer une fois encore que le germe trouvé (qui est expérimentalement kératogène et encéphalitogène), est le germe de l'herpès, sans avoir dans ce cas l'appoint de vraisemblance fourni par l'éruption herpétique qui, était présente chez Mme Hoff..., mais qui fait défaut chez le malade de Bâle;
- 3° Refuser tout crédit (au point de vue de la nature réellement et originalement épidémique du virus encéphalitique H. d'origine intestinale) à la note Kling du 13 mai

1922, page 75 des *Comptes rendus de la Société de Biologie*. En effet :

Ce virus venait des selles d'un enfant, ce qui n'exclut pas la possibilité que ce soit du virus herpétique (par exemple, virus salivaire dégluti);

Ce virus venait d'un enfant qui ne mourut pas; donc la vérification histologique jugée indispensable par M. Kling dans le cas de Bâle, manquait dans cette observation aussi, et l'on ne comprend pas comment M. Kling consent à en faire état. Et ce d'autant moins que, pour toute raison de penser à la nature encéphalitique du mal de cet enfant, on a : ses vomissements, sa toux incoercible, sa diarrhée, le fait que son père est mort d'encéphalite, que sa mère a été malade une semaine.

Il nous paraît qu'on ne peut admettre, comme le fait M. Kling, la nature typiquement encéphalitique épidémique du virus intestinal de l'enfant H., et refuser ce caractère a priori au virus Berlin, qu'en regardant le cas de Bâle et le cas de l'enfant scandinave de deux façons différentes.

En outre, si le virus Berlin n'est pas le virus qui causa la mort du malade de Bâle, il faut cependant qu'il soit du virus herpétique, puisqu'il présente les caractères expérimentaux qui font dire à M. Kling qu'un virus est herpétique et non encéphalitique; et alors cela pose ce fait : le virus herpétique existe dans le liquide céphalo-rachidien des encéphalitiques sans le vrai virus ou avec le vrai virus encéphalitique, et nous retombons dans les mêmes alternatives déjà envisagées à propos du virus C.

Comme il est plus simple de supposer que les virus

Kling puissent à *la rigueur* n'être que des variétés moins nocives que le virus C et le virus Berlin...

2° Différences évolutives et anatomo-pathologiques entre les cas expérimentaux Kling et les cas expérimentaux Levaditi (ou autres).

Remarquons que le virus intestinal H (admis comme encéphalitique à condition de ne pas le soumettre à la critique que M. Kling impose aux virus C et Berlin), ce virus, inoculé à plusieurs lapins, fait mourir les deux premiers au bout d'un mois et de treize jours. Au troisième passage, un animal succombe le sixième jour.

Or, des deux premiers lapins inoculés par M. Levaditi, dans le cerveau, avec le virus-cérébral de Mme Hoff..., un ne meurt pas (et succombe plus tard à l'inoculation du même virus exalté par des passages), et l'autre succombe au bout de huit jours. Nous posons cette question : qu'aurait montré le système nerveux du premier de ces deux lapins si on l'avait sacrifié cinq ou six mois après la première inoculation sans avoir pratiqué la seconde ? D'autre part, M. Levaditi a obtenu un autre virus fixe provenant (comme certaines souches de M. Kling), de sécrétions nasales d'une encéphalitique. Ce virus conféra une kératite non mortelle au premier lapin qui le reçut. De cette kératite, deux passages furent pratiqués : le premier donna lieu à une kératite passagère avec survie de l'animal ; le second provoqua la mort du lapin au bout de vingt-huit jours seulement. Une différence radicale venue de la rapi-

dité d'évolution ne peut être à notre avis trouvée dans la comparaison de ces faits. Ce qui différencie les virus Kling et Levaditi, c'est que les passages atténuent la virulence du premier et exaltent celle du second.

Enfin, il est permis de penser que sur les 41 inoculations pratiquées du 25 décembre 1919 au 11 juin 1920, par M. Levaditi, avec des matériaux variés provenant de malades différents, quelques-uns des 38 animaux indemnes en apparence ont pu se comporter comme ceux que M. Kling est obligé de sacrifier pour voir si leur système nerveux porte la marque d'une inoculation cliniquement négative.

A un autre point de vue, M. Kling insiste sur la parfaite analogie qu'il y a entre les lésions de ses lapins et celles des cas humains. Mais M. Levaditi note les mêmes similitudes, et il signale que, plus l'évolution de l'encéphalite expérimentale est longue, plus les lésions s'identifient à celles de la majorité des cas humains; inversement plus l'encéphalite humaine a été violente, plus sa marche a été foudroyante, plus les lésions qu'on y découvre se rapprochent des cas expérimentaux aigus. M. Kling insiste surtout sur les cas chroniques de ses lapins; il ne dit pas, dans ses notes à la Société de Biologie, si ses animaux ont des lésions plus intenses, plus aiguës quand ils meurent le sixième jour, le treizième jour.

En outre, M. Kling ne dit pas s'il a examiné le système nerveux d'animaux inoculés avec une souche herpétique non encéphalitogène. Peut-être ces animaux ont-ils, à la longue, des altérations centrales qui rappellent

celles que déterminent les virus scandinaves de cet auteur. En effet, nous notons, en passant, qu'au cours des expériences entreprises avec le virus herpétique de notre malade, Mlle C... (obs. I), un lapin mourut après une incubation de trente-deux jours. Un autre lapin sacrifié le vingtième jour, alors qu'il paraissait en bonne santé, montra des lésions chroniques (méningite à mononucléaires discrète, manchons périvasculaires dans le mésocéphale; absence d'encéphalite aiguë et de neuronophagie dans la zone élective).

En définitive, c'est un fait que M. Kling ait constaté des lésions chez des lapins cliniquement indemnes, qu'il en ait vu mourir après une incubation nettement plus longue que ce que d'autres expérimentateurs ont observé; c'est un fait que les lésions de ses lapins puissent être comparables à celles de certains cas humains, et l'on doit admirer la persévérance de M. Kling et de ses collaborateurs qui ont su attendre patiemment le développement de lésions que la vraisemblance clinique ne permettait guère d'escompter; cependant que d'autres savants ne retenaient que les cas plus ou moins rapidement mortels.

Mais c'est un fait, tout aussi indiscutable, qu'il a observé des évolutions aiguës provoquées par son germe encéphalitique; que l'on peut croire, comme on le croit, les assertions de savant comme Levaditi, Døerr, Schnabel, etc., qui concluent à l'identité des lésions humaines et des lésions expérimentales qu'ils observent.

Et l'on ne voit pas que, sur ces seuls arguments de durée évolutive (souffrant des exceptions) et de lésions ana-

tomo-pathologiques (qui comportent des nuances dégradées de l'acuité à la chronicité), on puisse différencier radicalement les virus scandinaves, des virus français et allemand.

3° Les virus encéphalitiques de M. Kling ne vaccinent pas contre le virus herpétique.

Etant donné que les virus employés par M. Kling dans ses expériences d'immunité croisée avec l'herpès ne donnent aucune réaction clinique perceptible, et que c'est seulement après sacrifice qu'on peut en découvrir les effets, il ne semble pas surprenant de voir un germe herpétique virulent déterminer chez ces animaux des réactions vives. Nous n'oserions pas en conclure que le germe encéphalitique soit d'une espèce différente du germe herpétique. M. Levaditi a fait de nombreuses expériences sur l'immunité déterminée par les virus que l'on recueille dans la bouche des porteurs sains de germes (voir Ch. II, p. 122). En règle générale, cette immunité existait pour un échantillon du virus employé (vaccination homologue) *mais pas pour des échantillons plus virulents*. Une cornée inoculée avec un virus seulement kératogène restait habituellement vulnérable à l'inoculation d'un virus kérato-encéphalitogène salivaire; puis, encore vulnérable au virus des éruptions herpétiques et, *a fortiori*, sensible au virus fixe encéphalitogène. On aurait pu conclure, de ces résultats qui étaient ceux habituellement enregistrés, que ces virus étaient différents les uns des autres (comme le

fait M. Kling pour ses virus encéphalitiques et le virus herpétique). Mais « il y a eu des exceptions à la règle, et ce sont précisément celles-ci qui ont prouvé l'identité entre ces ultra-virus salivaires et celui de la maladie de von Economo ». (Levaditi, *loc. cit.*, p. 208.)

Non seulement, il ne nous paraît pas surprenant que l'inoculation de germe herpétique prenne sur les animaux inoculés avec l'inoffensif virus de M. Kling, mais c'est le contraire qui nous étonnerait ; car, enfin, dès l'instant où, pendant des mois, le virus employé, s'insinuant silencieusement, continue d'accomplir son œuvre si torpide, cela donne à penser que l'organisme qui l'héberge puisse ne réagir que faiblement contre un agresseur si peu incommodant. Et l'on ne voit pas comment, en tout cela, l'immunité contre un germe aussi vivace que le germe herpétique banal pourrait s'établir. D'autant que, si les lésions existent au bout de quelques mois, elles sont cependant localisées ; que l'immunité est une faculté tissulaire *locale* et que le nouveau virus inoculé ne se cantonne pas, lui, au point où son timide prédécesseur a végété.

Au surplus, répétons-le, « la possibilité n'est pas exclue » *que les germes de M. Kling ne soient ni des germes vraiment encéphalitiques, ni des virus herpétiques.*

M. Kling se propose de lever les doutes qui peuvent raisonnablement subsister après les objections qu'il a élevées contre l'identité de nature de ses germes avec ceux de MM. Levaditi, Døerr et Schnabel, en essayant l'épreuve d'immunité croisée en sens contraire. Un animal

immun au virus herpétique l'est-il à ses virus encéphaliques ?

Question *a priori* malaisée à résoudre, car il faut d'abord établir avec précision quelles sont les lésions centrales d'animaux immunisés par inoculation cornéenne d'un germe herpétique non encéphalitogène. Il serait plaisant de constater qu'elles sont analogues à celles que M. Kling décrit chez ses animaux sacrifiés; plaisant, mais rendant à peu près impossible d'apprécier quelles lésions le virus encéphalitique de deuxième inoculation va déterminer, s'il en détermine.

Nous concluons en disant que l'échec des expériences d'immunité croisée entreprises par M. Kling en éprouvant, avec un germe énergique, l'immunité provoquée par un germe très atténué n'a rien qui étonne et qu'on ne peut en tirer argument pour séparer radicalement les virus Kling du virus herpétique. Il est certain qu'une seule inoculation de virus rabique atténué ne conférera pas la rage à l'animal qui en sera victime; il est certain aussi que si on lui inocule, six mois, après une dose mortelle de virus non atténué, cet animal contractera la rage. Peut-on en conclure que le premier virus rabique employé soit radicalement différent du second? Non, évidemment. Peut-on en conclure que l'immunisation contre le virus rabique ne puisse pas être obtenue? Pas davantage.

4° Le sérum des convalescents d'encéphalite neutralise^o les virus scandinaves; il ne neutralise pas le virus C.

Remarquons, en premier lieu, que M. Kling a éprouvé lui-même la nécessité de ne pas demander trop au pouvoir neutralisant du sérum des convalescents, et qu'il a obtenu des résultats bien meilleurs quand il ne donnait à neutraliser au sérum qu'une quantité de virus juste suffisante pour provoquer l'encéphalite.

Or, il y a une expérience de M. Levaditi qui réalise une disposition analogue dans son esprit : le sérum des convalescents demeure, en effet, impuissant, dans la plupart des expériences de cet auteur, à neutraliser les virus très actifs qu'il emploie. Mais si on inocule le mélange virus-sérum de convalescent à la cornée d'un animal, utilisant ainsi une voie moins dangereuse que la voie cérébrale, une voie qui, en quelque sorte, laisse à l'organisme le temps de se défendre, on surprend alors l'action neutralisante du sérum, car les animaux ainsi traités survivent cependant que succombent des témoins. Un mélange sérum sain + virus, inoculé aux témoins, donne l'encéphalite (procédé de « kérato-diagnostic » de l'encéphalite. Levaditi, *loc. cit.*, p. 222).

Il semble donc que les échecs des expérimentateurs français soient dus à la grande virulence de leur virus fixe C, car cette seule réussite de tentative d'atténuation que nous venons de signaler paraît plus instructive que les expériences négatives qui, ne satisfaisant pas la vraisemblance, mécontentent le bon sens.

En définitive, il semble bien que les virus qu'emploient Kling (et réserve faite pour la possibilité théorique d'une confusion de la part de M. Kling, analogue à celle qu'il croit déceler chez MM. Levaditi, Dærr et Schnabel), s'ils

sont des virus de provenance réellement humaine, ne soient que des échantillons de virus encéphalitique atténués par l'organisme même des malades chez qui ils ont été prélevés. S'il fallait les placer sur une échelle où l'on rangerait les virus, en tenant compte de leurs inégales nocivités pour le système nerveux, il faudrait mettre le virus herpétique entre le virus encéphalitique fixe C ou Berlin et les virus scandinaves, lesquels seraient ainsi, par un singulier retour, plus proches du virus herpétique que du virus encéphalitique.

CHAPITRE II

Les races de virus herpétique et encéphalitique. Infections vésiculo-kérato- encéphalitogènes de la lignée herpétique.

Les virus que nous venons d'étudier sont incontestablement voisins les uns des autres⁶ ; ils sont *comparables* aussi bien par leurs caractères de filtrabilité, de conservation dans la glycérine, de résistance à la dessiccation, de destruction par la bile, etc., que par les lésions que provoque leur inoculation cutanée, cornéenne, cérébrale à des animaux comme le lapin et le cobaye.

Ils ne sont pourtant pas *semblables*, puisqu'ils sont inégalement virulents. Cette virulence, qui doit être envisagée au double point de vue de l'ectoderme et du système

nerveux, sert à les différencier et permet de retenir trois types principaux de virus :

1° Les virus encéphalitiques fixes (Levaditi, Doerr et Schnabel ;

2° Les virus herpétiques ;

3° Les virus Kling (sous bénéfice d'inventaire).

Nous pourrions essayer de montrer comment se groupent les membres de cette famille, quels liens de parenté les unissent. Mais la généalogie serait grossièrement incomplète, car il existe d'autres représentants de cette tribu : les germes salivaires. Nous y avons déjà fait allusion ; le moment est venu d'y insister quelque peu.

Germes salivaires.

a) Nous savons que les malades atteints d'herpès ont le plus souvent du virus herpétique dans leur cavité buccale. Inoculé à la cornée, ce virus provoque une kératite parfois suivie d'encéphalite.

Par exemple, le malade de notre observation I avait une salive kérato-encéphalitogène immédiatement (25 août 1922), après la guérison de l'éruption digitale. Un mois plus tard (24 mai), la salive n'était plus que kératogène. Examinée depuis à plusieurs reprises (plus récent examen le 8 mars 1923), la salive de cette malade s'est montrée seulement kératogène, et cela avec des intensités variables.

b) Chez les malades atteints d'encéphalite épidémique, la salive, comme les sécrétions naso-pharyngées, contient un germe kérato-encéphalitogène. La virulence salivaire survit à la guérison de la période aiguë.

c) Chez les sujets bien portants, la salive contient très fréquemment du virus kératogène (80 p. c. des 13 cas examinés par M. Levaditi et ses collaborateurs). Parfois (15 p. c. des cas), cette salive est, en outre, encéphalitogène. Les pourcentages de cette statistique n'ont pas de valeur absolue. Ils varieront, sans doute, dans de larges limites en répétant ces recherches, suivant le milieu fréquenté par les sujets, suivant l'épidémicité, suivant aussi la période de l'année. Ils se modifieront encore avec des caprices qui pourraient sembler incompréhensibles et qui seront dus à des phénomènes de chance ou de malchance. En effet, la virulence salivaire change d'une semaine, presque d'un jour à l'autre, chez le même individu (1). On conçoit donc qu'on puisse tomber sur une série de salives virulentes ou avirulentes, sans que les résultats obtenus expriment un pourcentage véridique. Seule une statistique portant sur un grand nombre d'individus examinés plusieurs fois chacun, pourra donner une approximation de la réalité. Chez un sujet examiné par M. Levaditi, la salive se montra :

Le 16 mars 1921 — kératogène ;

Le 19 mars 1921 — id. ;

Le 25 avril 1921 — kératogène et encéphalitogène (virulence forte) ;

Le 9 mai 1921 — kératogène ;

(1) Une malade, atteinte d'herpès facial, avait :

le 28 avril : Salive non active ;

le 5 mai : Salive Kérato-encéphalitogène ;

le 7 mai : Salive non active .

Chaque prélèvement a été pratiqué par raclage de l'épithélium buccal. (Laboratoire de M. le professeur Jeanselme).

Le 12 mai 1921 — kératogène et encéphalitogène (virulence moyenne);

3 jours — inactive;

6 jours — kératogène.

(Levaditi, *loc. cit.*, p. 212.)

Des expériences d'immunité croisée ont été entreprises pour révéler quels rapports ces virus salivaires entretiennent avec ceux de l'herpès et de l'encéphalite.

Dans beaucoup de cas, la faible pustule cornéenne engendrée par une salive peu active s'est montrée impuissante à vacciner l'animal contre un virus plus fort. Mais il y a eu des exceptions à cette règle, et ce sont ces exceptions qui ont prouvé l'identité de nature de ces germes salivaires et des germes herpétiques ou encéphalitique. Rapportons une des expériences qui ont prouvé cette identité.

EXPERIENCE. — 1° « Salive de Is..., inoculée à la cornée droite du lapin 49-B; kératite intense qui guérit vers le trente et unième jour; trente-cinq jours après l'inoculation, on scarifie la même cornée du lapin 49-B, ainsi que la cornée droite du lapin témoin 67-E, avec le virus encéphalitique de passage C. Aucune réaction chez le premier animal; kératite intense et mort du second le douzième jour.

2° Salive de Is... (autre échantillon). Lapin 81-A.

Huit jours après l'inoculation inoffensive de la salive homologue Is..., on scarifie la même cornée avec le virus encéphalitogène du porteur Ac... (le lapin 9-O sert de témoin): ce dernier fait de la kératite et meurt le dixième jour d'encéphalite, tandis que le lapin vacciné 81-A réagit légèrement et survit. Dix-neuf jours après, nouvelle scarification avec le virus de l'herpès B; le lapin 2-S sert de témoin; kératite chez ce

dernier et mort le quinzième jour (encéphalite diagnostiquée histologiquement); rien chez le vacciné. De nouveau, scarification de la même cornée avec le virus encéphalitique fixe C (témoin 64-S), faite le douzième jour. Le témoin meurt d'encéphalite le huitième jour. Le lapin 81-A ne réagit pas et survit. Il y a donc eu, dans ce cas, une véritable panimmunité créée par la salive de Is... contre tous les virus encéphalitogènes en notre possession. Afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'une immunité locale spécifique, nous avons inoculé une dernière fois, à la même cornée, du virus vaccinal de passage, nous servant, comme témoin, du lapin 30-E. Cette fois, les deux animaux, le vacciné contre l'encéphalite, comme le normal, ont présenté une belle kératite vaccinale. »

(Levaditi, *loc. cit.*, p. 208.)

Nous réservant de revenir sur la signification de ces germes salivaires dans la dernière partie de notre thèse, nous ne les retenons actuellement que pour grouper l'ensemble des virus en notre possession qui peuvent engendrer des lésions ectodermiques ou nerveuses.

Nocivité pour la cornée. -- Tous ces germes, quels qu'ils soient, ont une certaine nocivité pour l'ectoderme. Mais il faut considérer à part la cornée et le reste du revêtement ectodermique, encore que la première ne soit qu'une dépendance du second. Il faut les mettre à part, d'abord parce que les faits expérimentaux sont beaucoup plus riches en ce qui concerne la cornée; ensuite, et cette raison est bien meilleure, parce qu'il existe une différence foncière entre ces deux sortes de téguments. Ils jouissent d'une indépendance qui est rendue manifeste par les expériences d'immunité : l'immunité cornéenne ne confère point l'immunité cutanée. Ils se comportent différemment

en ce qui concerne la nocivité comparée des races de virus herpétique pour le cerveau, d'une part, pour la cornée ou pour le reste de l'ectoderme, d'autre part. Nous allons voir, en effet, que, tandis que la nocivité pour le système nerveux et la nocivité pour la cornée ne présentent pas d'antinomie, la nocivité cutanée et la nocivité nerveuse, au contraire, sont, *dans une certaine mesure*, incompatibles.

Nous allons d'abord étudier les rapports de l'affinité cornéenne et de l'affinité nerveuse.

La nocivité cornéenne est très intense avec le germe herpétique, très forte aussi avec les virus fixes encéphalitiques; elle est encore vive pour certains germes salivaires. Elle s'atténue déjà avec d'autres germes d'origine buccale. Elle devient faible pour les germes de M. Kling, qui donnent une opacité cornéenne légère et de la conjonctivite pendant quelques jours ou même seulement un trouble cornéen fugitif.

Nocivité pour le système nerveux. — On ne peut comparer rigoureusement la nocivité de ces virus pour le système nerveux, du fait qu'on manque d'observations histologiques nombreuses des centres d'animaux inoculés avec des germes herpétiques ou salivaires non mortels. Cependant, à titre exceptionnel, ces examens ont été pratiqués. Ainsi, des lapins inoculés avec un germe herpétique ou salivaire non encéphalitogène, provenant de notre malade (obs. I) ont présenté des lésions typiques discrètes

de l'encéphale (Nicolau et Poincloux : *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 juillet 1922, p. 451). En rapprochant ces cas du fait qu'une inoculation de ces germes non encéphalitogènes détermine l'immunité contre des virus fortement encéphalitogènes, on obtient une indication de plus que même ces germes atténués aillent aux centres nerveux (*neurotropisme obligatoire*) ; on ne comprendrait pas, en effet, qu'ils y déterminassent une réaction locale de défense, correspondant à un commencement plus ou moins atténué de lésion, s'il ne s'y rendaient point (cf. p. 76, § 7, 2^e partie). Enfin, l'existence de lésions minimales, mais typiques, silencieusement constituées, est prouvée par les travaux de MM. Kling, Davide et Liljenquist, lesquels fournissent un supplément important de clarté à la compréhension de cette question si on les interprète de manière « uniciste » (cf. ch. III, § 5, p. 99).

Il nous paraît donc que, malgré les lacunes expérimentales auxquelles supplée l'analyse des faits acquis, on puisse dire que la nocivité pour le système nerveux soit maximum pour les virus encéphalitiques fixes. Elle est encore très élevée, et même sensiblement comparable à la précédente pour les virus herpétique et salivaire encéphalitogènes. Elle est encore forte pour les échantillons de virus Kling qui tuent plus ou moins promptement les animaux. Elle est très probablement encore marquée (bien que non cliniquement perceptible) pour les formes herpétique et salivaire seulement kératogènes. Elle existe encore pour les échantillons de virus Kling qui semblent ne pas incommoder l'animal et cependant marquent à la longue son mésocéphale de lésions caractéristiques.

VIRULENCES COMPARÉES DES MEMBRES DE CETTE FAMILLE
DE VIRUS POUR LA CORNÉE ET POUR LE SYSTÈME NERVEUX

Si nous comparons ces deux types de nocivité, nous nous apercevons qu'elles suivent une marche à peu près parallèle.

L'examen des deux courbes suivantes rend plus net ce parallélisme.

Fig. 1. — Courbe de la nocivité pour la cornée.



A — Kerato-conjonctivite fort.

B — Kérato-conjonctivite moyenne.

C — Kérato faible.

1. Virus Kling non mortel.

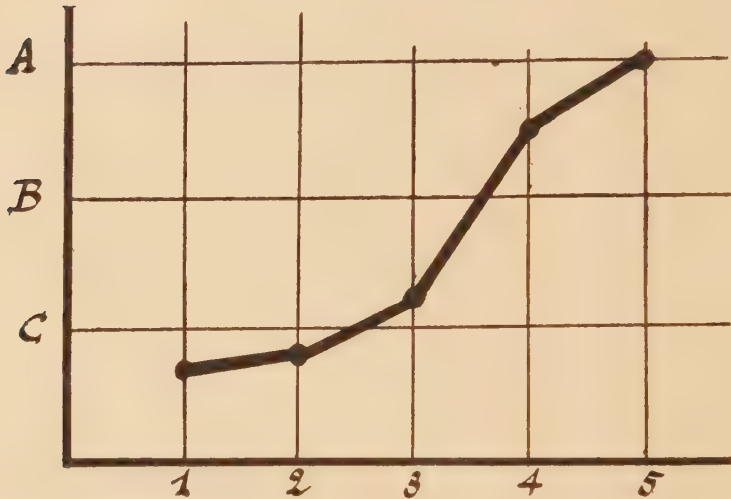
2. Virus salivaire et herpétique non mortel.

3. Virus Kling mortel.

4. Virus salivaire et herpétique mortel.

5. Virus fixe encéphalitique.

Fig. 2. — Courbe pour la nocivité pour le système nerveux



- A — Lésions aiguës mortelles.
B — Lésions mortelles à allure chronique.
C — Lésions inconnues découvertes par l'histologie.
1. Virus Kling non mortel.
 2. Virus salivaire et herpétique non mortel.
 3. Virus Kling mortel.
 4. Virus salivaire et herpétique mortel.
 5. Virus fixe encéphalitique.

Tous les intermédiaires pourront être trouvés dans cette famille de virus quant à la virulence; ils prendront place entre les points principaux de ces courbes et en dessineront réellement le tracé.

Nous concluons donc, en disant que les germes herpétiques de races différentes lèsent toujours la cornée. Il n'apparaît pas que leur nocivité nerveuse leur fasse perdre leur nocivité pour le tégument oculaire. Il n'y a pas

d'opposition entre l'affinité cornéenne et l'affinité nerveuse. On ne peut pas dire : plus la nocivité pour le système nerveux est forte, plus la nocivité pour la cornée est faible.

AFFINITÉ CUTANÉE ET AFFINITÉ NERVEUSE.

Premier groupe de faits : Le virus encéphalitique fixe donne bien des lésions cutanées, mais elles sont moins intenses (papulo-squameuses) que celles déterminées par un virus humain d'origine vésiculaire.

Deuxième groupe de faits : Soit un virus herpétique encéphalitogène pour le lapin ; il arrive que les passages successifs, loin d'exalter l'affinité nerveuse de ce virus la diminue, au contraire.

Nous comprenons le contraste que ces faits établissent entre l'affinité cutanée et l'affinité nerveuse de deux virus non pas comme une différence spécifique originale entre ces virus, mais comme un *phénomène d'acclimatement*. En puissance le germe possède toujours les facultés de léser et la peau et le système nerveux central. Mais les vicissitudes d'existence des générations successives d'une même souche de virus développent une de ces facultés plus que l'autre. Voilà pourquoi le germe herpétique humain d'origine éruptive est plus dermicide qu'un germe encéphalitique de passage. C'est un germe qui a toujours rencontré un épithélium sur sa route. Il est pro-

bable, au rebours, que les germes herpétiques humains d'origine cérébrale (conception uniciste de la maladie de Von Economo), acclimatés exclusivement au cerveau humain, doivent avoir pour la peau une nocivité très faible (et ceci d'autant plus qu'ils sont très atténués par leur lutte avec l'encéphale de la victime).

Ce caractère de nocivité pour le système nerveux, ils le transmettent à leurs descendants. Si on regarde ces descendants sans se représenter les milieux où ils ont vécu, on constate l'opposition entre deux sortes de germes, sans attribuer cette opposition à sa cause.

Qu'il nous soit permis de faire une comparaison. Il existe des souches de tréponèmes qui sont neurotropes, tandis que la plupart sont surtout ectoderotropes. Est-ce à dire que ce sont là des spirochètes radicalement différents ? Différents, certes ils le sont puisque ceux de la première souche conduiront les malades au tabès, à la paralysie générale, tandis que ceux de la seconde leur donneront surtout des accidents muqueux et cutanés. Mais pas différents dans leur essence, puisque le terrain montre l'influence qu'il exerce pour rendre névricides des tréponèmes par ailleurs dermicides, dans ce fait d'observation que les Arabes ont des syphilis cutanées et muqueuses, tandis que les Européens, contaminés aux mêmes sources, font parfois des syphilis nerveuses.

Nous sommes conduits à l'hypothèse suivante : les germes herpétiques éruptifs humains sont surtout ectodermicides parce que l'ectoderme est le tissu dans lequel ils

ont coutume de cultiver. La vésiculation herpétique apparaît alors comme un moyen de défense mis à la disposition de l'organisme pour le protéger contre le développement toujours possible de la nocivité nerveuse du germe herpétique. Entre la peau et le système nerveux central s'interpose un tissu « tampon » constitué par le système nerveux périphérique. C'est la souffrance de ce système périphérique qui s'exprimera dans les herpès névralgiques. Quant au système nerveux central, il se défend par une immunité naturelle (spontanée ou acquise), et il faut bien qu'il en soit ainsi, sans quoi les hommes seraient décimés par l'encéphalite « herpétique ».

Conclusion. — Tous les virus que nous avons étudiés, d'origine salivaire, cérébrale, éruptive sont des représentants d'une même famille que nous proposons d'appeler la « lignée herpétique ». Doués des mêmes caractères généraux, actifs et inactifs pour les mêmes animaux, produisant des lésions ectodermiques et nerveuses, tous prélevés (quoique dans des conditions différentes) sur les hommes, ils sont plus ou moins virulents sans que les modalités de cette virulence puissent, actuellement, autoriser à les différencier radicalement les uns des autres.

Au terme de ce travail, nous verrons quelle place occupe cette « lignée herpétique », dont les virus engendrent des lésions vésiculo-kérato encéphaliques, dans l'ensemble des « Ectodermoses neurotropes ».

QUATRIÈME PARTIE

ESSAI DE PATHOGÉNIE DES INFECTIONS PAR LES VIRUS DE LA LIGNÉE HERPÉTIQUE CHEZ L'HOMME

I.

Dans quelle mesure peut-on appliquer à l'homme les résultats expérimentaux acquis chez le lapin ?

1° Il convient de ne jamais accepter sans critique les résultats expérimentaux, puisque l'interprétation doit intervenir à tout moment pour comprendre les actes successifs des expériences ; en outre, les sens ne sont-ils pas faillibles et l'esprit ne se défend-il pas mal contre les jugements *a priori* qui tendent secrètement à plier la réalité aux idées qu'on s'en fait ? On doit redoubler de prudence quand on cherche à dégager la signification intime d'un ensemble de travaux pour l'appliquer aux problèmes qu'ils ont eu pour but de résoudre.

En matière de biologie spécialement, les expériences comportent un coefficient d'inexactitude inévitable qui vient de ceci : elles sont la réalisation brutale, dans des

conditions qui ne sauraient être exactement celles auxquelles l'homme est soumis, de processus physio-pathologiques dont les termes intimes sont mal connus ou ignorés; en outre, elles utilisent le plus souvent des animaux dont les réactions ne peuvent pas être indentifiées à celles de l'homme.

Nous devons nous garder de transposer en bloc à la pathologie humaine les données acquises chez les lapins, les cobayes ou les souris. Aussi bien allons-nous constater que, malgré l'enseignement du laboratoire, bien des points de ce chapitre des maladies de l'homme sont encore tout à fait obscurs.

Ces réserves faites, n'est-il pas permis de chercher à diminuer l'inconnu en demandant à l'imagination intuitive, appuyée sur des faits critiqués, de construire raisonnablement ce que la connaissance ignore? C'est à quoi nous allons nous essayer, sans oublier le caractère spéculatif de notre tentative.

2° Ce qui distingue profondément l'herpès du lapin de l'herpès humain, c'est le caractère de nouveauté de cette infection chez le premier; d'ancienneté chez le second. Quelque chose, si on veut, comme le contraste entre la tuberculose qui assaille un pâtre des hautes montagnes arrivant à la ville et la tuberculose évoluant laborieusement chez des citadins. Encore y a-t-il entre les deux groupes de faits une différence énorme, due à l'introduction dans un cas du facteur : lapin.

Et ce facteur est singulièrement important, encore qu'il

soit malaisé d'en apprécier l'exacte valeur. Le lapin est réceptif, nous le savons ; mais qu'est-elle, sa réceptivité, au regard de l'humaine ? Elle semble plus vive, mais cela tient précisément, selon toute vraisemblance, au fait que l'homme n'est pas neuf à l'infection herpétique.

Nous touchons là une des impossibilités de superposer les conditions expérimentales aux conditions humaines. Et, pourtant, combien il serait intéressant de connaître en quoi la réceptivité du lapin aux germes de la lignée herpétique est foncièrement comparable à celle de l'homme. Rappelons, pour mettre en relief le rôle joué par les dispositions spécifiques du terrain expérimental que, chez le lapin, la syphilis évolue comme une maladie avant tout locale, presque réduite au chancre d'inoculation. Cette maladie est beaucoup plus bénigne chez cet animal que chez l'homme, et c'est l'inverse pour l'herpès.

Toujours est-il que le lapin se comporte comme un animal neuf vis-à-vis de cette infection, tandis que l'homme y est accoutumé dès longtemps. Le lapin soumis à la virulence des germes herpétiques meurt souvent. L'homme ne meurt presque jamais.

On peut dire que, à l'égard du germe herpétique, l'homme se comporte comme le lapin quant à la peau ; mais qu'il se différencie de lui quant au système nerveux. En effet, l'inoculation du germe herpétique à la peau de l'homme lui confère l'herpès éruptif (Cf. II^e partie, chap. I^{er}, p. 55). Cette inoculation ne provoque pas de lésions encéphaliques ou médullaires cliniquement décelables.

bles, même quand on utilise un germe encéphalitogène fixe (Schnabel s'inoculant du virus Berlin et n'ayant qu'une éruption locale). La comparaison entre les données expérimentales et les données humaines met donc tout de suite en relief cette notion pleine d'intérêt : l'immunité habituelle du système nerveux de l'homme contrastant avec la sensibilité de ses téguments.

Qu'est-ce à dire de cette immunité nerveuse ? Est-elle spontanée ? Est-elle acquise ? Nous y reviendrons plus loin.

3° Pour diminuer l'écart qui existe entre les circonstances expérimentales chez l'animal et ce qui se réalise spontanément chez l'homme, on pourrait entreprendre l'étude suivante, à la vérité difficile (quand ce ne serait que pour des raisons matérielles) : surveiller ce que devient la réceptivité des lapins issus d'animaux immunisés contre les virus de la lignée herpétique et cela pendant plusieurs générations. Ce que nous savons des lésions qui se développent à la longue et sans bruit (expérience Kling) et de la transmission héréditaire possible du germe (Levaditi) donne à penser que les rejetons pourraient avoir une immunité nerveuse au moins partielle dès les premières générations et progressivement accrue jusqu'à l'invulnérabilité chez les suivants.

La sensibilité cutanée serait, d'ailleurs, peut-être conservée. Nous savons, en effet, que la vaccination du cerveau laisse chez le lapin la peau sensible (Cf. II^e partie, chap. II, p. 74). L'expérience suivante en est une belle

démonstration (Levaditi : *Les Ectodermoses neurotropes*, p. 219).

EXPERIENCE. — Lapin 86-O. — Ce lapin avait fait une kératite salivaire (salive La) et s'était montré réfractaire localement à l'égard d'une seconde inoculation de la salive moins virulente Is. « Huit jours après, on scarifie la même cornée avec le virus herpétique B; le lapin 2-S sert de témoin. Ce dernier fait de la kératite et succombe d'encéphalite le quinzième jour. Lésion cornéenne intense chez le lapin 86-O, mais survie de l'animal.

« Vingt jours après, nouvelle vaccination avec le virus encéphalitique C (témoin = lapin 100-S). Kératite chez le témoin qui meurt le septième jour. Petite réaction locale chez le vacciné 86-O.

« Dix jours après on apprécie la réceptivité cutanée, en scarifiant la peau de l'animal avec le virus herpétique B. Le lapin 75-E sert de témoin. Belle éruption de pustules chez les deux animaux. »

Revenons à notre tribu de lapins immunisés; peut-être trouverait-on du virus dans la salive des animaux même avant qu'ils aient été inoculés pour la première fois? Peut-être ces lapins feraient-ils de l'herpès spontané? Peut-être, enfin, de temps à autre, un animal mourrait-il d'encéphalite survenue spontanément?

Malheureusement, une telle expérience à longue échéance est presque impossible à réaliser, car l'expérimentateur se heurterait à de grandes difficultés matérielles.

Conclusions. — Ce parallèle rapide entre l'herpès humain et l'herpès expérimental du lapin révèle que la peau

de l'homme est aussi vulnérable que celle d'un animal neuf, tandis que son système nerveux est habituellement résistant à l'infection par les germes herpétiques, même très virulents (auto-inoculation Schnabel). « Habituellement, » disons-nous, car il se produit chez lui des phénomènes nerveux au début de certaines poussées herpétiques et, parfois, il est atteint d'encéphalite, curable ou mortelle.

CHAPITRE II.

Comment peut-on interpréter l'immunité du système nerveux de l'homme à l'égard des virus herpétiques?

Nous savons que l'immunité, dans les infections expérimentales de la lignée herpétique, est une faculté tissulaire, locale, acquise. Les réactions humorales jouent sans doute aussi un rôle de défense, mais accessoire et en tous cas difficile à mettre en évidence (exp. de kératodiagnostic, p. 119). Nous savons que la trituration d'un virus très actif avec la matière cérébrale d'un animal immun neutralise ce virus; l'inoculation dans le cerveau d'un animal immun aboutit au même résultat : deux heures après, le cerveau de l'animal ne présente plus de virus décelable. (M. Levaditi : *Cours de l'Institut Pasteur*, 12.3.1923).

Eh bien ! l'immunité du cerveau humain est-elle une faculté acquise locale ou non ?

Elle est une faculté *locale*, puisque la peau humaine est sensible aux inoculations herpétiques. Est-elle acquise ou innée ?

Acquise, elle devrait être provoquée par les premières atteintes du virus herpétique chez le petit enfant. Les souches salivaires kérato-encéphalitogènes étant vulgaires, l'enfant serait exposé à de graves contagions qui aboutiraient, semble-t-il à des réactions encéphalitiques assez fréquentes ; les infections du naso-pharynx ne sont pas rares chez l'enfant qui ouvrirait à ces germes la voie nerveuse qui conduit à l'encéphale. Or ces accidents ne se produisent pas. Il ne semble même pas que l'encéphalite épidémique soit fréquente à un âge où les réactions méningées le sont plus qu'à tout autre.

L'immunité du système nerveux humain nous paraît donc être innée. Peut-être les premières contagions renforcent-elles cette immunité *innée* ? Peut-être cette immunité innée n'est-elle que la transmission héréditaire d'une faculté acquise au cours du développement ? On peut croire en tous cas qu'elle existe à la naissance et l'inoculation de virus herpétique à la peau de nouveau-nés permettrait de s'en assurer. Pour éviter les risques d'une telle expérience, il suffirait d'expérimenter sur des enfants de plus en plus jeunes.

Le rapprochement de la résistance nerveuse humaine et de la résistance du système nerveux des singes vis-à-vis des virus herpétiques fournit un appui à cette manière de voir.

L'immunité du système nerveux de l'homme ne nous

paraît pas devoir être considérée comme absolue. D'une part, elle peut être vaincue par des germes très virulents; d'autre part, elle doit s'altérer à la longue. C'est cette imperfection de l'immunité qui rend compte des phénomènes nerveux de l'herpès, c'est sa défaite qui permet le développement de l'encéphalite (sans oublier le rôle de l'exaltation des germes).

Même, si l'immunité du système nerveux ne dure pas autant que l'individu, elle est, en tous cas, bien plus tenace que celle du revêtement cutané. L'immunité cutanée acquise existe, à l'égard de l'herpès; les expériences de Teissier-Gastinel et Reilly (*loc. cit.*) le démontrent. Ces auteurs constatent que les auto-inoculations successives chez un même sujet s'arrêtent en moyenne au troisième ou quatrième passage. La dernière lésion produite est une papule, contenant le virus, mais ne devenant pas une vésicule.

M. Gastinel, comblant une lacune de la note à la Société de Biologie, nous a dit que, dans quelques cas, et sans que ses observations puissent être généralisées, il avait constaté que l'immunité cutanée acquise était étendue à tous les points du revêtement cutané, « comme en cas de vaccination jennérienne ». Cet auteur n'a pu rechercher combien de temps l'immunité cutanée durait. Il est cependant certain qu'elle n'est pas établie pour la vie. Les récides de l'herpès en sont une preuve surabondante.

Or, il apparaît que l'immunité nerveuse dure bien plus longtemps que l'immunité cutanée. M. Levaditi attribue ce phénomène au fait suivant : non seulement, l'immu-

nité est une faculté *tissulaire* acquise, mais encore une faculté *cellulaire*. Or, chaque cellule lègue à ses descendantes ce pouvoir ; mais la transmission héréditaire altère la faculté transmise, qui n'est pas fixée aux caractères cellulaires. Aussi l'immunité se dégrade-t-elle au fur et à mesure que le tissu se renouvelle. La peau se rénove vite, le système nerveux est à peu près intangible, ce qui explique la fugacité de l'immunité cutanée et la stabilité de la résistance nerveuse aux virus ectodermo-neurotropes. M. Levaditi a donné de cette hypothèse une démonstration d'une rare élégance :

Etant donné un animal immunisé (la souris, par exemple) contre un virus, celui de la vaccine, si on provoque une activation des phénomènes de division cellulaire, en déterminant chez cet animal une tumeur épithéliale, l'immunité cesse bientôt au niveau de cette tumeur. L'inoculation intraveineuse d'une dose de vaccine sera suivie d'une centralisation de cette vaccine dans la tumeur (passage positif avec ce tissu, négatif avec les autres).

L'activité karyocynétique apparaît ainsi comme exposant les cellules aux attaques de certains virus. M. Levaditi, reprenant une analyse expérimentale de Metchnikoff, pense que ce qui, dans l'épilation préalable de la peau d'un lapin, provoque la fixation en ce point d'un virus injecté par voie intraveineuse, c'est précisément l'état de karyocynèse active dans lequel se trouvent les cellules du bulbe pileux traumatisé par l'épilation.

En définitive : l'immunité du système nerveux de l'homme nous paraît être innée. Comme l'immunité cutanée qui se développe à la suite d'inoculations en série chez l'homme, elles nous paraît pouvoir fléchir à la longue, mais beaucoup moins promptement qu'elle. L'immunité nerveuse ne paraît pas absolue et le temps peut encore en altérer l'imperfection.

CHAPITRE III

Éruptions herpétiques **Filiation des phénomènes chez l'homme.**

1°) — Comment se succèdent les phénomènes lorsqu'on inocule du virus herpétique à la peau humaine ?

Soit une inoculation de virus herpétique portant sur la région deltoïdienne du bras. Dès le lendemain, éruption ; le virus prolifère ; on peut l'y déceler aisément.

Tous les enseignements expérimentaux, d'une part, et la constatation d'une panimmunité cutanée après plusieurs inoculations successives, d'autre part, forcent à penser que le virus ne reste pas cantonné au lieu de pénétration. Une voie qui nous est bien connue s'offre à son cheminement : celle qui lui est fournie par les filets qui font suite aux corpuscules nerveux de l'épiderme (boutons, organes hédériformes ; corpuscules de Meissner dans les papilles dermiques).

En suivant les cylindres-axes de ces corpuscules, le virus parvient aux ganglions spinaux. Là, deux voies s'offrent à lui : poursuivre vers la moelle et les centres nerveux ; revenir en arrière et diffuser en suivant par un mouvement centrifuge les multiples filets nerveux sensitifs.

La première voie, il peut s'y engager s'il ne se heurte pas à une immunité telle qu'il soit tout de suite anéanti, ou si l'apport du virus est suffisant pour vaincre partiellement une résistance faible ; il pourra alors acquérir droit de passage, sans cependant être capable de léser les tissus chemin faisant. De là, il ressort par les paires rachidiennes et achève son voyage de manière centrifuge. Il retourne ainsi à la peau, mais y parvient sur une grande étendue. Il est trop dilué, plus assez virulent pour y déterminer éruption ; au reste, la lésion traumatique favorisante lui fait défaut. Mais la seule nouveauté de sa présence suffit à éveiller la résistance, en sorte que, si le phénomène se renouvelle plus tard, l'inoculation restera négative : une immunité cutanée aura pris naissance.

Bien plus souvent, à peine commencée la marche vers le système nerveux central, le virus sera neutralisé par une immunité d'une vigueur trop grande pour sa faiblesse. Aussi, c'est surtout par la deuxième voie qu'il fera marche en arrière ; c'est par les filets nerveux partant du ganglion spinal qu'il regagnera la peau du territoire avoisinant largement son point de départ. Là se formera une immunité dont le mécanisme est bien plus simple et plus

admissible que le précédent. Nous sommes tentés de penser que la pan-immunité cutanée observée par M. Gastinel soit un phénomène exceptionnel. En tous cas, l'immunité doit être bien moins vigoureuse loin du lieu des inoculations qu'à son voisinage.

Dans cet essai pathogénique, nous n'avons pas envisagé la possibilité que le virus inoculé se propage par une voie autre que la voie nerveuse. La chose est cependant théoriquement possible. Peut-être le virus peut-il s'engager dans le système vasculaire et, se répandant dans tout l'organisme, aller en dernier lieu aux cellules de l'épiderme, — comme on voit le virus vaccinal injecté par voie intra-veineuse aller à la peau et la léser pour peu qu'on ait introduit dans la circulation des doses énormes (Levaditi).

Mais, outre que ce cheminement par voie vasculaire n'exclue pas la coexistence de la propagation par voie nerveuse, cette dernière est rendue plus vraisemblable par le grand nombre d'expériences prouvant la réalité de ce mode d'extension, tandis que la première est rendue plus problématique par les expériences négatives la concernant et aussi par ce fait que la virulence salivaire n'est pas exaltée après inoculation aux membres (Gastinel), tandis qu'elle l'est après inoculation labiale (Schnabel).

Dans l'auto-expérience de cet auteur, nous admettons que le virus, parti de la vésicule labiale, chemine dans les filets du maxillaire supérieur qui l'innerve; parvienne au ganglion de Gasser et fasse retour dans tout le territoire du trijumeau, atteignant, par conséquent, l'épithé-

lium buccal, tombant avec celui-ci dans la salive et rendant celle-ci virulente, alors qu'avant l'expérience, elle ne l'était pas.

Certes, tous ces faits sont très hypothétiques. Mais nous nous sommes expliqués sur leur caractère spéculatif. Au demeurant, il faut bien que les choses se passent d'une façon ou d'une autre, et nous avouons être incapable d'en imaginer une moins invraisemblable. C'est peut-être en exécutant des expériences pour en démontrer la fantaisie que jaillira la lumière.

Posons-nous donc hardiment une question de plus. Quel est l'avenir du virus inoculé? Destruction totale ou vie latente?

Il est probable que, dans la plupart des cas, le virus doit être finalement anéanti par les tissus d'un sujet à défenses normales. Mais ne peut-on croire que chez les individus à immunité atténuée, le germe, rendu avirulent par le conflit de sa nocivité faible avec des défenses même pas très énergiques, que ce germe puisse en quelque sorte se laisser tolérer par un organisme auquel il semble ne plus pouvoir nuire? comme on voit des microbes banaux s'atténuer et devenir si peu actifs qu'ils se muent en hôtes inoffensifs? comme on voit des germes s'enkyster au sein des tissus eux-mêmes sans les gêner en rien jusqu'au jour propice (tétanos éclatant après une intervention aseptique sur une région anciennement infectée et cicatrisée)?

Nous croyons que cette survivance, cette sorte de symbiose est possible, en ce qui concerne le germe herpétique. Les faits de survivance avec virulence atténuée sont établis par les cas observés par M. Kling et ses collaborateurs (quoiqu'il faille penser de la nature du virus étudié par ces auteurs); par les données cliniques qui mettent en présence des malades chez lesquels l'encéphalite épidémique évolue par étapes éloignées les unes des autres et aboutissant progressivement au parkinsonisme.

Conclusion. — Nous pensons que le germe herpétique inoculé à la peau d'un homme ne se cantonne pas au point infecté.

Il se propage, par les filets sensitifs, jusqu'au ganglion spinal. De là, il se réfléchit vers la périphérie en suivant encore les filets sensitifs pour revenir à la peau sous une forme atténuée, quantitativement et qualitativement. Le virus herpétique, après ces déplacements, finit habituellement par disparaître, par mourir, sous l'action des défenses normales du sujet.

Dans des cas rares, il pourra survivre en quelque point de son parcours, notamment au niveau ou au voisinage du ganglion spinal, et cela sous une forme avirulente.

2°) — Mécanisme des herpès spontanés

En passant en revue les formes cliniques de l'herpès, nous avons cru devoir isoler plusieurs types :

1° L'herpès, incident banal, sans prodromes et sans lendemain, que nous avons baptisé : herpès accidentel ;

2° L'herpès récidivant ;

3° L'herpès avec signes généraux et nerveux ;

4° L'herpès associé aux maladies infectieuses.

Mais nous avons, dès ce moment, signalé que la distinction entre l'herpès récidivant et l'herpès avec signes nerveux n'était qu'un artifice d'exposition. On peut donc réduire à trois types cliniques principaux les manifestations herpétiques humaines. Or, il nous paraît qu'au point de vue pathogénique, on doit aussi les isoler. Chacun d'eux relève, à notre sens, d'un mécanisme différent.

A. — HERPÈS ACCIDENTEL :

Nous l'attribuons au mécanisme simple de l'inoculation. L'apport de substance virulente, probablement de la salive dans tous les cas, en un point du revêtement ectodermique porteur d'une solution de continuité, d'une érosion, d'une irritation nous semble suffisant pour expliquer l'éruption herpétique banale. Tout se passe, en effet, comme après inoculation expérimentale : même bénignité évolutive.

Le transfert du germe salivaire peut raisonnablement être imputé à la langue et aux doigts (auto ou hétéro-inoculations). La localisation presque exclusivement parabuccale et génitale de cette variété clinique d'herpès s'accorde bien avec les détails de cette hypothèse pathogénique.

Mais, ne l'oublions pas, une telle inoculation accidentelle peut être réalisée en n'importe quel point de l'ectoderme, ce dont nous constaterons prochainement l'importance.

B. — L'HERPÈS CHEZ LES « HERPÉTIQUES »
L'HERPÈS RÉCIDIVANT

Pour comprendre les récurrences herpétiques, nous sommes obligés d'admettre que la première atteinte de la série récidivante, au moins, se soit produite de la même façon que l'herpès accidentel, c'est-à-dire par inoculation.

Mais, tandis que chez le plus grand nombre des sujets, le virus inoculé finit par être intégralement détruit, chez certains, à défenses insuffisantes, le virus pourra s'enkyster, entrer en symbiose avec quelque point du système nerveux sensitif périphérique. Ce sont les malades dont nous disons qu'ils deviennent des « herpétiques ».

Survienne une des multiples causes provoquant une diminution de la résistance, soit générale, soit locale ; qu'il se produise une exaltation spécifique de la virulence du germe herpétique, comme on en constate à certaines périodes de l'année, il va pouvoir se produire un réveil du virus dont nous avons supposé l'enkystement. Il n'est pas impossible qu'une décharge dans le sang de virus buccal s'ajoute à cette exaltation locale, qui aboutirait à l'enrichissement en virus de la région de l'organisme qui a été lésée déjà par la première atteinte (celle qui relevait du mécanisme par inoculation), le virus circulant trouvant en quelque sorte dans cette région une zone « d'appel ». Quoi qu'il en soit, dès que, pour une cause ou pour une autre, le virus endormi s'est éveillé, il va se multiplier et cheminer dans les deux sens qui s'offrent à lui :

a) Vers les centres, comme le prouvent et les réactions

douloureuses polio-myélitiques et la lymphocytose céphalo-rachidienne, fréquemment observées ;

b) Vers la périphérie, ce qui engendrera les douleurs névralgiques.

Parvenant à la peau (ce qu'il fait en vingt-quatre ou quarante-huit heures, si on juge par la durée habituelle des signes douloureux), il y détermine une éruption, grâce, sans doute, et au traumatisme ancien dont elle a été le siège, et au trouble intime cellulaire qui va de pair avec l'algie.

Quand le virus a triomphé des résistances de la peau, les phénomènes de réaction nerveuse prennent fin et les vésicules sont loin d'être desséchées qu'ils ont depuis longtemps disparu, comme si l'éruption formait un exutoire à l'infection herpétique ; nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher ce fait de cette observation commune : une éruption franche est d'un bon pronostic en matière de fièvre éruptive : une éruption « rentrée » est d'un mauvais indice.

En sorte que nous pourrions présenter le processus de vésiculation herpétique d'une toute autre manière et dire non pas : « quand le virus a triomphé des résistances de la peau », mais : « quand la peau a triomphé de l'offensive du virus en la localisant ». Cette façon de s'exprimer donne à la vésiculation, après laquelle les réactions nerveuses prennent fin, son caractère apparent de moyen de défense. Cette conception peut se rapprocher de celle des auteurs qui considèrent le chancre syphilitique comme une réaction de défense de l'organisme infecté.

Lorsque l'éruption s'est produite, l'organisme du sujet

n'est cependant pas débarrassé du virus. Celui-ci va de nouveau pouvoir s'enkyster en quelque point du trajet cutanéomédullaire. Et tout pourra recommencer quand les mêmes circonstances déchaînantes se trouveront reproduites.

Au point de vue de la virulence salivaire considérée dans ses rapports avec la poussée d'herpès récidivant, trois cas nous paraissent pouvoir être envisagés.

a) Ce sont des causes d'ordre général (« génie épidémique ») qui déterminent la récurrence (influence saisonnière nette dans certains cas). Et alors, la virulence salivaire a toutes chances d'être exaltée au moment où se produit l'éruption. C'est alors qu'on peut invoquer un apport de virus parti de la bouche, transporté par voie sanguine ou nerveuse, et allant au territoire d'appel de la récurrence.

b) C'est seulement une défaillance du terrain qui permet au virus enkysté de s'éveiller. La virulence salivaire pourra ne pas varier, notamment lorsque le lieu d'inoculation est éloigné de la tête.

c) C'est bien encore une modification du terrain qui laisse le virus prendre le dessus (herpès récidivant du visage, herpès cataménial indiscret de Fournier), et alors le virus pourra atteindre la bouche dans sa propagation centrifuge sans avoir à emprunter la voie nerveuse centrale où il serait anéanti par l'immunité naturelle de cette région.

Cette hypothèse concorde avec ce que nous savons de la virulence salivaire chez les herpétiques en période de

récidive : tantôt virulence exaltée, tantôt pas de changement.

Qu'il nous soit permis d'analyser le cas de Mlle C..., dont l'observation est rapportée par ailleurs (obs. I), en lui appliquant l'hypothèse pathogénique que nous venons d'indiquer.

La première poussée se produisit en mai 1919. Elle se distingua des quatre autres (la quatrième mise à part), en ce qu'elle ne fut précédée d'aucun signe nerveux. Certes, la localisation digitale du virus s'accompagna de douleurs plus vives qu'il n'est habituel de l'observer, au point d'en imposer pour un panaris et d'être incisée comme tel ; il y eut du gonflement du doigt et de la face dorsale de la main. L'incubation fut de plus longue durée qu'il n'est commun en cas d'inoculation expérimentale. Et ce détail, mis en regard de la gravité générale de l'herpès chez cette malade, pousse au rapprochement avec ce que nous savons de la durée de l'incubation syphilitique chez les animaux d'expérience. Les moins touchés par le tréponème ont une incubation plus courte, comme s'il fallait à leur tégument moins de temps pour organiser le chancre, celui-ci considéré comme moyen de défense. En tous cas, cette première poussée, chez notre malade, conserva dans l'ensemble un caractère local. Nous admettons que cette première atteinte (que l'incision empêcha d'arriver jusqu'à l'éruption) fut la conséquence d'une inoculation du bord externe de la face palmaire de la phalange de l'index droit.

Le virus se propagea alors silencieusement dans le trajet nerveux cutanéomédullaire unissant le point inoculé à un étage de la moelle cervicale. Nous admettons qu'il se soit conservé avirulent, en un endroit de ce trajet que nous ne saurions préciser absolument, probablement au voisinage du ganglion spinal.

Que se passa-t-il lors de la deuxième atteinte, en avril 1920? Cliniquement, dans la deuxième quinzaine de mars 1920, la malade éprouve des douleurs tout le long du trajet de son nerf radio-circonflexe. Il y a gonflement du moignon de l'épaule et de la masse des muscles épicondyliens. Les douleurs sont vives. La malade ne se sent pas bien. Elle est très lasse. Tous ces phénomènes durent une quinzaine de jours. Une accalmie se produit. Puis soudain, reprise plus aiguë et, au bout de trente-six heures, le doigt jusque-là indemne, participe aux phénomènes douloureux (cf. obs. I). La perturbation du doigt (douleur, chaleur, infiltration, troubles vaso-moteurs), est maximum au voisinage immédiat de la lésion de l'année précédente, indiquée par une cicatrice.

Il est évident que cette deuxième évolution est bien différente de la première. Son originalité vient de la précession des signes névritiques. Nous pouvons affirmer sans la moindre hésitation que les symptômes furent d'abord plus accusés à l'épaule. Puis le coude, région épicondylienne, fut pris. Il l'était encore très intensément que la pression sur le deltoïde n'était déjà plus douloureuse. Enfin, le doigt fut atteint. A ce moment, tous les signes au niveau du bras cessent comme par enchantement.

Eh bien, dans cette observation très instructive en rai-

son de la durée exceptionnelle des phénomènes, nous trouvons en quelque sorte inscrit lisiblement le cheminement centrifuge du virus depuis un point haut situé jusqu'au doigt. Un fait important à retenir, c'est la régularité des récidives : elles se sont toutes les cinq produites entre le 15 février et le 15 mai. Cela oblige à attribuer la récidive à une influence printanière, qu'elle se soit exercée sur le terrain, sur le virus ou sur les deux à la fois.

Le cas de cette malade n'ayant été soumis au contrôle expérimental que depuis la cinquième récidive, nous ne pouvons tirer d'enseignement du fait que pendant cette poussée la salive se soit montrée hautement encéphalitique, alors que depuis elle a toujours été seulement kératogène. La question du moment où s'exacerbe la virulence salivaire ne peut être résolue par cette unique constatation. Le sujet continue d'être soumis à l'étude. Nous pouvons déjà indiquer qu'actuellement notre malade présente, depuis le début de mars (2 ou 3 de ce mois), des signes de névrite radiale qui deviennent de plus en plus nets. Cependant, la virulence salivaire n'a pas encore cru (1).

Il paraît que, chez cette malade, alors que la voie nerveuse périphérique est perméable au virus, dans le territoire des paires cervicales droites, la voie centrale lui semble interdite, défendue qu'elle doit être par une im-

(1) Les signes de névrite radiale, très nets topographiquement, et très intenses, ont duré une vingtaine de jours et n'ont fait place à aucune éruption cette année.

munité énergétique. Une ponction lombaire, pratiquée, il est vrai, trop longtemps après la crise, ne donna que des indications négatives le 13 mai 1922.

Chez le malade de notre deuxième observation, la voie médullaire paraît moins bien protégée, puisque le patient endura des souffrances dont la dispersion ne saurait être expliquée que par une atteinte poliomyélitique postérieure.

On pourrait nous objecter que la névrite radiale de Mlle C... cadre mal avec la localisation à la face palmaire de la deuxième phalange de l'index, puisque normalement le nerf radial n'innerve que la face dorsale de la première phalange de ce doigt. Nous répondrons qu'il n'est pas rare de voir le radial innerver le dos des doigts selon une disposition symétrique à celle du médian à la face palmaire; que le nerf radial échange avec le médian des anastomoses normales qui vont des collatéraux dorsaux aux collatéraux palmaires; qu'enfin, d'après Sherrington, on observe constamment des empiètements au niveau des confins de deux territoires nerveux sensitifs.

Conclusion. — Pour la compréhension des récives qui sont un phénomène à caractère local, il nous semble nécessaire d'admettre qu'il existe dans l'organisme des récidivistes une autre réserve de virus que la cavité buccale. Nous croyons que l'apport du germe dans la région où se produisent les récives est réalisé par une première atteinte d'herpès accidentel. Nous pensons que le germe ainsi introduit survit sous une forme atténuée en un point du neurone unissant la peau au ganglion spinal.

C'est l'exaltation du virus « enkysté » qui rend compte, par son cheminement centripète, des signes de poliomyélite postérieure qu'on note parfois et de la lymphocytose céphalo-rachidienne qu'on constate souvent ; par son cheminement centrifuge, des signes névritiques ; par son aboutissement cutané, de l'éruption dans un groupe cellulaire qui s'empare du virus et le monopolise dès lors aux dépens du système nerveux qui s'en trouve de cette manière débarrassé.

C. — L'HERPÈS ASSOCIÉ AUX MALADIES INFECTIEUSES.

L'existence d'éruptions herpétiques *très étendues* au cours de maladies aiguës, particulièrement la méningite cérébro-spinale et la pneumonie, nous paraît mettre en évidence que le mécanisme éruptif ne puisse, pour l'herpès associé aux maladies infectieuses, être ni l'un, ni l'autre de ceux dont nous venons de supposer l'existence. Pour exceptionnels qu'ils soient, les cas où les vésicules couvrent en abondance le visage, le thorax et même les membres sont plus instructifs, dans leur rareté, que les éruptions discrètes. Ces faits d'herpès généralisé donnent à croire, à notre avis, que le virus, exalté à la faveur de l'altération profonde du terrain par la maladie aiguë, se propage par voie sanguine, allant de cette manière de la cavité buccale vers tous les épithéliums malpighiens, qui sont pour lui un bon terrain de culture. Nous ne voyons pas de quelle autre manière le virus pourrait gagner des territoires de peau très étendus, très éloi-

gnés de la réserve buccale de virus, comme dans les cas d'éruption plus ou moins généralisée dont nous parlions ci-dessus.

Parvenu aux cellules cutanées, le virus lèsera plus aisément celles qui peut-être sont atteintes de traumatismes physiopathologiques. Le rôle des réflexes nerveux dans la détermination herpétique apparaît clairement dans les cas, déjà signalés, d'herpès en rapport avec l'existence d'une carie dentaire, d'une sinusite. Or, les troubles sympathiques sont évidents dans la pneumonie (rougeur d'une pommette, du côté du bloc pulmonaire) et l'herpès est souvent unilatéral aussi dans ce cas.

A fortiori, ces traumatismes invisibles d'origine nerveuse peuvent-ils exister en cas de méningite cérébro-spinale ?

Conclusion. — La pathogénie des éruptions herpétiques est difficile à concevoir. Il est singulier de constater quel mystère difficile à déchiffrer entoure cette maladie si longtemps regardée comme banale et indigne d'étude approfondie.

Après réflexion attentive, nous sommes arrivés à admettre comme les moins invraisemblables et comme rendant compte de la plupart des faits enregistrés, les trois hypothèses pathogéniques suivantes :

1° L'herpès banal est imputable à une auto- ou hétéro-inoculation de matière virulente, le plus souvent salivaire ;

2° L'herpès récidivant commence par être une érup-

tion banale. Mais après celle-ci, le virus survit sous une forme atténuée en un point de l'arc nerveux sensitif cutanéomédullaire. Sous l'action d'influences diverses, il pourra s'y réveiller et entrer en migration vers la peau, en irritant son conducteur nerveux ; il pourra aussi tenter de franchir la barrière médullaire (lymphocytose céphalo-rachidienne). Après la poussée, le virus peut de nouveau revenir à un état de vie ralentie ;

3° L'herpès associé aux maladies infectieuses est dû à la généralisation, probablement par voie sanguine, du virus buccal qui s'exalte en profitant de la déchéance momentanée du terrain. Le virus circulant est centralisé par les épithéliums malpighiens. Il déterminera une éruption dans les régions qui sont soumises à un traumatisme invisible d'ordre nerveux réflexe.

CHAPITRE IV

Filiation des phénomènes dans la maladie de Von Economo considérée comme provoquée par un germe de la lignée herpétique

1. — L'Unicisme

L'enseignement expérimental nous a porté à conclure à l'identité de nature des germes que l'on peut recueillir

dans une vésicule d'herpès et des virus que M. Levaditi a recueillis dans le cerveau de Mme Hoff... (morte dans le service du professeur Carnot, le 9 février 1920, virus C) et dans le nez de Mlle Ch... (hospitalisée dans le même service), le 9 mars 1921.

Nous reconnaissons la même identité au virus fixe « Berlin » recueilli dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade mort à Bâle d'encéphalite épidémique. Nous admettons que les germes constamment encéphalitogènes qu'on décèle dans la salive des encéphalitiques sont semblables aux précédents, et qu'ils ne se différencient des germes salivaires kératogènes et des souches herpétiques non encéphalitogènes que par une nocivité plus grande pour le système nerveux.

Nous admettons, *sous bénéfice d'inventaire*, que M. Kling et ses collaborateurs aient réellement recueilli du virus encéphalitogène humain dans les cas cliniques auxquels ils se sont adressés. Quoi qu'il en soit de la controverse particulière actuellement soutenue entre M. Kling, d'une part, MM. Levaditi, Doerr et Schnabel, d'autre part, au sujet des virus avec lesquels ces auteurs expérimentent, controverse dont nous avons résumé les éléments actuels, il y a une objection plus générale à laquelle nous nous heurtons, maintenant qu'apparaît la conséquence brutale des assimilations que nous avons admises : quelque chose révolte le sens commun lorsqu'on soutient, même après de nombreuses explications, l'identité foncière de nature entre l'encéphalite épidémique et l'herpès.

Car, enfin, il faut bien en convenir : quelles que soient

les originalités de virulence que nous avons bien voulu réserver au virus de l'encéphalite humaine, dans le fond nous avons conclu que ce n'était là que du virus herpétique. Telle est la conception Uniciste. Mais les Dualistes de dire : « Toutes ces expériences sont fort ingénieuses ; elles sont même intéressantes. N'empêche que le simple bon sens s'offusque à entendre soutenir que le germe qui provoque d'innocentes éruptions puisse déterminer une encéphalite grave, voire mortelle. »

Nous ne voulons, naturellement, pas présenter à nouveau les éléments qui nous autorisent à admettre l'Unicisme. Mais nous pensons devoir grouper les arguments essentiels des deux théories.

A. — Si les dualistes ont raison, ils doivent admettre les faits suivants qui choquent le bon sens des unicistes :

a) Il existe un germe, le germe herpétique, qui peut donner au lapin et, parfois, au singe des lésions encéphaliques histologiquement semblables aux lésions déterminées chez l'homme par le vrai virus encéphalitique humain. Et cependant ce germe herpétique est, par définition, radicalement différent du germe encéphalitique humain ;

b) Le germe herpétique provoque des lésions cutanées identiques chez le lapin et le singe, d'une part, chez l'homme, d'autre part. Il peut très souvent altérer le sys-

tème nerveux des premiers; il ne peut, *par définition*, jamais léser celui de l'homme;

c) Enfin, le vrai virus encéphalitique humain qui est toujours pathogène pour le cerveau de l'homme, ne peut, par définition, jamais léser le cerveau des singes et des lapins.

B. — Si les unicistes ont raison, ils doivent expliquer le fait suivant :

Encore que le vrai virus encéphalitique humain ne soit rien autre qu'une variété adaptée au cerveau humain de virus herpétique, ce virus herpétique cérébral est rarement pathogène pour les animaux.

En effet, sur 41 inoculations pratiquées, du 25 décembre 1919 au 11 juin 1920, par M. Levaditi, il y eut un résultat positif, un atténué et un douteux. Toutes les autres restèrent négatives. Les auteurs qui se sont occupés de la question ont tous éprouvé la même difficulté à déterminer des lésions avec de la substance nerveuse d'hommes morts d'encéphalite.

Cette virulence habituellement nulle du cerveau des cadavres n'a, en réalité, rien qui doive beaucoup étonner.

L'encéphalite est le résultat du conflit entre le virus et la substance nerveuse des centres. Ceux-ci jouissent d'une immunité naturelle insuffisante à empêcher le virus de léser les cellules nerveuses, mais cependant capable de diminuer la virulence de ce virus. Le virus frais provenant

du cerveau d'un lapin mort d'encéphalite, peut être moins actif que le virus conservé dans la glycérine, comme si les centres nerveux contenaient une substance atténuante que la glycérine annihile. Il arrive même parfois qu'un tel cerveau porteur d'altérations typiques soit avirulent. Or le cerveau des lapins morts d'encéphalite doit avoir une immunité moindre que celui des hommes, d'abord parce qu'au départ, le cerveau des lapins est sensible et celui des hommes partiellement résistant; ensuite parce que l'encéphalite évolue chez eux plus brutalement, dans la majorité des cas. (Cette proposition est d'ailleurs corollaire de la précédente.) Rappelons, pour montrer que l'atténuation du virus par le cerveau humain n'est pas une hypothèse invraisemblable, que du virus trituré avec du cerveau d'animal immunisé est promptement rendu inactif.

Mais, pourrait-on nous objecter, qu'est-ce à dire de cette immunité du *cerveau* d'un homme ayant succombé précisément parce que ledit organe n'a pas été assez immun? Il existe un exemple frappant d'une telle immunité coexistant avec l'infection par le microbe contre lequel elle s'avère organisée, c'est l'immunité syphilitique : le spirochète infectant peut bien continuer de se développer chez un sujet et, cependant, ce sujet est immun contre tout autre virus syphilitique. Au fur et à mesure que la maladie devient plus ancienne, l'immunité paraît se renforcer puisque, malgré la faculté qui survit chez le tréponème de léser son hôte (gomme, aortite, paralysie générale), le tréponème qu'on cherche dans les lésions tertiaires devient de plus en plus difficile à déceler, de moins en moins actif. Or il s'agit bien là d'une véritable immunité

spécifique, et non d'une atténuation spontanée du tréponème, puisque, si on greffe sous la peau d'un syphilitique tertiaire un fragment de chancre virulent, l'organisme du sujet réagit par une gomme au point de la greffe. Ce parallèle avec la syphilis montre bien qu'il puisse exister dans le cerveau des encéphalitiques une propriété qui atténue le virus. La comparaison avec l'échec des syphilisations tentées sur les animaux sensibles quand on utilise le cerveau des paralytiques généraux est le meilleur des arguments, surtout quand on se rappelle que le microscope décèle les tréponèmes dans de tels cerveaux. On peut en quelque sorte dire que le tréponème, comme le virus encéphalitique, se sont tellement « spécialisés » en vue de résister aux défenses du cerveau dans lequel ils sont implantés, qu'ils ont perdu leur virulence générale. Ils n'ont de force que pour cette lutte particulière. Non seulement, leur affinité est, avant tout, nerveuse, mais encore elle est uniquement *réservée à leur hôte*.

Un autre exemple de dissociation des virulences fragmentaires d'un germe est fourni par certaines expériences de M. Levaditi sur la vaccine. On sait que ce virus peut acquérir une très grande nocivité pour le système nerveux du lapin, au point que, diluée au millionième, la neurovaccine est encore virulente pour cet animal (aussi bien sur le revêtement ectodermique que sur le système nerveux). D'autre part, la vaccine ordinaire inoculée à la crête d'un coq y provoque une très belle éruption de pustules. Eh bien, la neurovaccine entretenue par de très nombreux passages de cerveau à cerveau chez les lapins a perdu la faculté de déterminer une éruption sur la

crête du coq; et cependant, si on pratique avec cette neuro-vaccine *un* passage cutané chez le lapin, elle redevient active pour la crête du coq. Cela met en évidence ce double fait : la culture cérébrale de la vaccine chez les lapins, atténue, sans cependant les réduire à zéro, à la fois la nocivité pour la peau et la nocivité pour les autres animaux que le lapin.

Tous ces faits, cette autre donnée, vulgaire, des pus avirulents recueillis au sein d'abcès volumineux, font admettre sans surprise la rareté de la virulence des centres nerveux **des** encéphalitiques. Ce qui nous étonne, c'est bien plus les résultats positifs obtenus par des auteurs d'une merveilleuse persévérance que leurs nombreux résultats négatifs. On peut dire hardiment qu'ils auraient fort bien pu avoir moins de chance encore puisque, par exemple, M. Levaditi, sur deux lapins inoculés avec le cerveau de Mme Hoff... (virus C) n'eut qu'une encéphalite (deuxième lapin tout à fait indemne) et n'obtint d'abord que deux kératites avec le virus nasal de Mlle Ch... (encéphalite au troisième passage). La résistance spontanée de l'animal en expérience joue donc un rôle important. Si M. Levaditi était tombé sur deux lapins réfractaires, en utilisant le cerveau de M. Hoff..., il n'aurait jamais eu de virus C, et on ne pourrait soutenir maintenant que, dès l'instant où son inoculation a été couronnée de succès, c'est que le cerveau de Mme Hoff... contenait un virus herpétique, d'ailleurs tout à fait étranger à sa funeste maladie.

Conclusion. — Nous trouvons que les trois points principaux qu'on doit admettre de gré ou de force pour être dualiste en la question qui nous occupe constituent un triple article de foi ; que, par contre, l'objection fondamentale opposable à la théorie uniciste n'a rien de solide puisque le raisonnement la dissipe et qu'en l'opposant à d'autres maladies bien connues, on démontre *a posteriori* son inanité. Nous concluons donc que, du point de vue expérimental, la maladie de Von Economo paraît pouvoir être imputée à la pullulation encéphalique d'un germe herpétique tout particulièrement névricide.

C. — Considérations d'ordre clinique qui militent en faveur de cette manière de voir

Le début de l'encéphalite humaine se fait assez souvent par des douleurs brusques et vives qui rappellent celles qui précèdent la vésiculation dans les cas d'herpès névralgique. En voici quelques exemples tirés des *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIV, et des *Ectodermoses neurotropes* :

a) Une malade, Ch..., 20 ans, entre à Beaujon le 9 mars 1921. Elle ressentait depuis huit jours *des douleurs au niveau de la face*. A son entrée, elle a une vive céphalée frontale et une paralysie faciale. Liquide céphalo-rachidien ; sept lymphocytes ; survie. Encéphalite contrôlée par inoculation de sécrétion nasale.

b) Une malade, J..., 26 ans, entrée à Beaujon le 20 décembre 1919. Elle avait été prise brusquement dans l'a-

près-midi du 15 décembre d'une *céphalée violente*, suivie de nausées et de vomissements. Encéphalite vérifiée histologiquement.

c) G..., 44 ans. Entra à Laennec, le 31 janvier 1920. « L'affection a débuté brusquement le 4 janvier par des *douleurs continues*, très vives, au niveau des deux fesses et de la face postérieure des cuisses, au point qu'il ne pouvait ni marcher, ni s'asseoir, ni rester étendu dans la **position horizontale**. La seule attitude qu'il supportait sans souffrir était la situation demi-assise avec inclinaison du corps sur le côté droit. Dès le lendemain, les douleurs irradiaient le long des deux membres inférieurs jusqu'au talon d'abord à droite, puis à gauche. Le malade souffrit ainsi pendant quatorze jours sans présenter d'autre trouble. » (Cf. obs. II, pour constater les analogies symptomatiques).

Le malade entre à Beaujon. Les douleurs ont cessé depuis douze jours. Mais il présente alors des secousses myocloniques de tout le corps. Le 1^{er} février, il est calme, « répond bien aux questions et fournit la plupart des renseignements ci-dessus mentionnés ». Le 2 février, ponction lombaire — 30 lymphocytes par mm³.

Le 3, à 9 heures, le malade répond aux questions. A 10 heures, il est dans le coma presque complet.

Il meurt, le 4; vérification nécropsique.

d) 50 ans. Entre à Necker le 21 janvier 1920. Le malade se plaignait depuis quelques jours de *violentes douleurs* à l'abdomen et au thorax.

Les douleurs ont rapidement disparu après l'entrée à Necker et ont fait place à des secousses myocloniques qui se sont étendues aux quatre membres et au tronc. En même temps, délire onirique et confusionnel alternant avec de l'abattement.

Mort, le vingt-cinquième jour, dans le coma.

Vérification histologique.

Il est évident qu'il y a une certaine ressemblance entre ces troubles douloureux précédant l'établissement de l'encéphalite et ceux qui sont les prodromes de certaines évolutions d'herpès récidivant. Mais nous ne pensons pas qu'il faille pousser trop loin ce rapprochement. En effet, les douleurs prééruptives sont plus localisées en général, plus névritiques; les douleurs préencéphalitiques sont plus généralisées, plus myélitiques. Cependant, il s'agit toujours de lésions du système nerveux et l'herpès s'accompagne parfois non seulement de lymphocytose céphalo-rachidienne, mais encore de réactions douloureuses qui dépassent la possibilité des topographies radiculaires.

**2) — Mécanisme de la maladie de Von Economo
considérée comme provoquée par un germe
de la lignée herpétique**

Etant donné le germe encéphalitogène, *trois conditions devront être réalisées à la fois*, qui lui rendront possible de déterminer une encéphalite humaine.

A. — Le germe devra être d'une haute nocivité pour le système nerveux.

B. — Il devra rencontrer un hôte dont le système nerveux jouisse d'une immunité faible au moment de l'infection.

C. — Il faudra une porte d'entrée.

A. — La haute nocivité, pour le système nerveux, du germe herpétique n'est en somme que l'exaltation à une puissance x de la virulence que nous lui voyons dans les cas d'herpès névralgiques bénins, moyens, intenses.

Elle paraît être le fait d'une influence inconnue, « cosmique », qui réalise ce qu'on appelle le « génie épidémique ». Influence cosmique, puisque l'encéphalite épidémique a fait son apparition en des points si éloignés du globe et en si peu de temps qu'il est difficile d'admettre que tous les cas aient été dus à la contagion. Il y a là une exaltation de virulence comme on en observe chez beaucoup de microbes.

B. — Il faut admettre que certains sujets, à partir de 1916-1917 aient eu une immunité atténuée à l'égard du germe herpétique névricide. Outre la tendance bien explicable qu'on éprouve à imputer à la guerre cette altération dans les moyens de défense des individus, il y a deux séries d'expériences qui montrent le rôle des traumatismes du système nerveux dans l'évolution des infections à virus ectodermo-neurotropes. Tout d'abord, on sait que les narcotiques qui lèsent la cellule nerveuse, diminuent la durée de l'incubation chez les ani-

maux infectés avec du virus encéphalitogène (Levaditi, *loc. cit.*, pp. 190-191).

D'autre part, si, après injection intra-veineuse de neuro-vaccine (inoffensive), on lèse le cerveau par ponction aseptique, une encéphalite vaccinale se développe. Dans le même ordre d'idée, si après injection intra-veineuse de virus poliomyélitique (inoffensive), on injecte un sérum aseptique dans le liquide céphalo-rachidien, ce traumatisme minime suffit à déterminer l'évolution de la maladie de Heine-Medin expérimentale.

Or, il semble bien que la première épidémie d'encéphalite signalée se soit produite pendant l'attaque de Verdun. (Cruchet : Société Médicale des Hôpitaux de Paris, avril 1917), où les hommes étaient soumis à la pire des conditions. Les commotions cérébrales doivent s'accompagner de lésions histologiques plus ou moins intenses qui, sans même faire intervenir l'hypothèse d'une chute de l'immunité spécifique nerveuse antiherpétique, peuvent constituer un point vulnérable à l'attaque du germe.

Au demeurant, cette chute de l'immunité humaine surprend moins quand on jette un coup d'œil sur l'histoire épidémiologique de l'encéphalite de Von Economo. Il semble bien que cette maladie ait déjà sévi plusieurs fois en épidémies, sous une forme plus ou moins semblable à celle que nous connaissons. En passant par l'encéphalite de Strumpell (1884), Wernicke (1881), on arrive à la chorée électrique de Dubini (1846), étudiée à nouveau en 1880 par Grocco. Cette maladie semble parfaitement superposable à l'encéphalite myoclonique. Grocco insiste

sur la stupeur. En remontant plus avant, on trouve au dix-huitième siècle l'épidémie de Tubingue (*Schlafen Krankheit* : maladie du sommeil).

Au dix-septième siècle, on note un cas étudié par Albrecht de Hildesheim (1695) avec fièvre, léthargie et paralysie oculaire.

Au seizième siècle, Arnatus Lusitanus rapporte l'observation de trois cas, dans une famille d'Ancône, d'une maladie léthargique, avec mort du premier d'entre eux. Enfin, en 1521, une épidémie hivernale sévit à Lisbonne ; il s'agissait d'une maladie fébrile, avec tendance aux sommeil et s'achevant dans la stupeur. Cette épidémie tua quelque deux cents personnes « honnêtes et de qualité ». (Garcia de Resende, cité d'après le professeur Ricardo Jorge), et un nombre à peu près égal survécut.

Il semble donc bien que l'encéphalite de Von Economo ne soit pas une maladie nouvelle dans son essence, mais seulement dans son caractère pandémique. Nous sommes enclins à trouver cette notion en quelque sorte rassurante pour les unicistes. Le germe herpétique doit être fort ancien ; il eût été singulier de le voir acquérir pour la première fois au vingtième siècle des facultés névricides.

Il existe donc, de toute évidence, des causes modifiant la vigueur de l'immunité nerveuse humaine à l'endroit des germes de la lignée herpétique. Si nous nous reportons aux circonstances étiologiques dans lesquelles se produisent les récidives *herpétiques* nous voyons : influence saisonnière, exposition au froid, fatigue générale du su-

jet, surmenage, excès de table, excès génésiques, période menstruelle, etc. D'autres fois, aucune cause apparente. Nous saisissons là, en miniature, le mécanisme qui, diminuant la résistance du malade, permet au virus de triompher d'une immunité fléchissante.

C. — *Porte d'entrée du virus.* — Un fait est connu : la virulence de la salive et des sécrétions naso-pharyngées non seulement chez les encéphalitiques, mais chez les porteurs sains de germe. Par ailleurs, la contagion d'encéphalite existe indubitablement. Or, la salive et le mucus nasal sont un moyen de propagation certain pour une foule de maladies. Il semble donc qu'on puisse affirmer sans crainte d'erreur que le virus de la maladie de Von Economo puisse partir des cavités buccale et nasale.

Ce réservoir de virus étant donné, comment va-t-il amorcer sa propagation vers le système nerveux central ? La fréquence des angines, des rhumes dans les jours qui précèdent l'apparition des premiers signes encéphalitiques chez l'homme, la possibilité de conférer l'encéphalite aux animaux sensibles par voie nasale à condition de léser préalablement leur muqueuse pituitaire, donnent à penser que la porte d'entrée du virus soit chez l'homme le plus fréquemment une érosion, une inflammation des muqueuses buccales, pharyngienne ou nasale.

Les expériences de MM. Levaditi et Nicolau concernant la contamination de lapins par contact sexuel obligent à se demander si cette région, où nous avons vu que l'herpès est fréquent, où nous savons que les souillures salivaires, auto- ou hétérogènes, ne sont pas rares, si cette région ne pourrait aussi être une porte d'entrée pour le

virus encéphalitogène. Les érosions et les inflammations de cette région sont, en outre, un fait très banal.

Ces trois conditions étant satisfaites : germe fortement névricide, terrain humain hypo-résistant, spécialement dans la sphère nerveuse, introduction du germe par une effraction ectodermique, comment va-t-il atteindre le système nerveux central?

Avant de nous essayer à résoudre ce problème, il faut nous demander comment il se fait que le virus ne détermine pas au niveau de cette effraction ectodermique, une éruption herpétique, puisque nous admettons qu'il soit un représentant de la famille herpétique.

Envisageons séparément la voie de pénétration bucco-pharyngo-nasale (nous dirons plus rapidement buccale) et la voie génitale qui est, d'ailleurs, bien plus hypothétique.

a) Voie buccale. C'est un fait que le germe herpétique le plus nocif pour l'ectoderme puisse vivre en parasite dans la cavité buccale sans y déterminer la moindre éruption. Or ce germe vit, non pas dans la salive, mais au contact de l'épithélium buccal, comme nous l'avons expliqué. (Salive avirulente; frottis de la muqueuse virulent au même moment). L'épithélium buccal se comporte donc comme un tissu entraîné à supporter le voisinage du virus herpétique. Plus on admet que le virus soit névri-

cide, plus il est aisé de comprendre que sa présence n'entraîne pas d'éruption buccale.

b) Voie génitale. Nous admettons qu'elle puisse servir au virus pour s'introduire dans l'organisme, non seulement à cause des motifs invoqués ci-dessus, mais en raison des phénomènes myélitiques qui prédominent dans nombre de cas de maladies de Von Economo. Or, les animaux infectés par voie génitale ont souvent des réactions médullaires tandis que ceux inoculés par la cornée et dans le cerveau n'en ont presque jamais.

Si cette voie sert effectivement à la pénétration du virus, d'où vient-il que l'éruption en cette région ne soit point notée dans les antécédents des encéphalitiques, au même titre que le rhume et l'angine ? Nous croyons que cela tient à une double cause : 1° cette éruption n'est pas recherchée ; 2° le malade n'y a pas prêté attention, parce qu'elle a été très discrète. C'est là, d'ailleurs un point qui restera toujours difficile à élucider. Nous croyons que le virus encéphalitique humain, recueilli dans la substance cérébrale de cadavres est très atténué, ce qui rend compte de la rareté des inoculations positives aux animaux. Mais, même avec un virus actif, il est probable qu'on n'obtiendrait, par inoculation à la peau de l'homme, qu'une bien faible réaction locale en l'inoculant avant tout passage. Quant à l'inoculation à l'homme de virus de provenance directement humaine dont la virulence pour l'animal n'a pas été contrôlée, il n'y a pas de chance pour qu'elle soit couronnée d'aucun succès, puisqu'elle n'est, en général, pas pathogène pour

les animaux, même par injection intracérébrale.

En définitive, rien de surprenant à ce que la pénétration du germe ne s'accompagne pas d'une éruption notable. La bouche est entraînée à vivre en présence de germes kératogènes et de toutes façons un germe capable de vaincre la résistance du système nerveux de l'homme doit être différenciée en vue de cette fonction et ne plus avoir qu'une affinité faible pour la peau de l'homme. Au surplus, la pénétration par la voie cutanée n'est-elle qu'une simple supposition de logique systématique.

Comment le germe va-t-il atteindre le système nerveux central ?

Il est raisonnable de penser que le virus, partant d'un point de la vaste muqueuse bucco-pharyngo-nasale, chemine par la voie des nerfs périphériques (maxillaires supérieur et inférieur, ophtalmique, olfactif, glosso-pharyngien) vers le bulbe, la protubérance, le mésocéphale et l'écorce cérébrale. En temps d'épidémie, les occasions de faire une encéphalite léthargique doivent être fort nombreuses, si on en juge par la proportion élevée des porteurs de germes salivaires encéphalitogènes (15 0/0). Mais si deux des conditions nécessaires à la réalisation d'un cas d'encéphalite doivent être réunies souvent (germe névricide de l'épidémie, angine et coryza des candidats) la troisième manque le plus souvent et comme elle est aussi une condition *sine qua non*, l'encéphalite ne se produit pas : cette troisième condition, c'est l'immunité

faible du système nerveux central. En sorte que nous comparerions volontiers la tentative du virus encéphalitogène des porteurs de vaincre la résistance des centres nerveux de leur hôte à la lutte des vagues successives contre une jetée; leur élan se brise vainement sur elle, à moins que, par exemple, le gel ne vienne, par des fissures, en gêner la résistance : et alors il n'y aura plus de sécurité dans le port qu'elle protégeait.

La barrière constituée par l'immunité nerveuse habituelle une fois franchie, on n'a pas de peine à se représenter la multiplication du virus qui s'effectue dans les points de moindre résistance.

Il est probable que la propagation du virus s'effectue de proche en proche, en une diffusion qui finira par être centrifuge. Tous les tissus nerveux et ectodermiques, en cas d'encéphalite intense, finiront pas contenir du virus à affinité nerveuse. La salive recevra alors le germe qu'elle a au début fourni. Quand on le recueillera dans la bouche, il aura passé par une étape ectodermique (épithélium buccal) et recommencé, au passage, à se familiariser avec un genre de cellules en partie oublié par lui au cours du combat avec l'élément nerveux. Dans les téguments de l'encéphalitique, il y aura aussi du virus à nocivité avant tout nerveuse, mais possédant dans son bagage héréditaire une faculté dermicide; vienne l'appoint d'un virus ectodermicide étranger (inoculation d'herpès chez les encéphalitiques) et l'éruption se produira, bien plus intense que ce qu'elle aurait été chez un sujet sain.

A ce stade de septinévrie, pour faire encore usage du néologisme dont nous nous sommes déjà servi, il est possible que des décharges de virus se fassent dans la circulation. Le cas de nouveau-nés encéphalitiques issus de mère malade, sont une preuve clinique de cette supposition qui corrobore la preuve expérimentale déjà fournie (cf. page 95). Ces décharges pourront, à leur tour, enrichir le système nerveux en virus et contribuer ainsi à la dissémination de l'infection.

L'évolution pourra se faire vers la mort. Celle-ci sera due bien plus à une lésion des cellules centrales nobles incompatible avec la vie qu'à une accentuation de la virulence microbienne. L'attaquant et l'attaqué seront également ruinés par la lutte et, le crâne ouvert, on ne pourra plus mettre en évidence le virus. Et cependant la salive des encéphalitiques est assez souvent encéphalitogène, comme si les divisions du virus sorties du cerveau, réfugiées dans un épithélium, avaient échappé à l'atténuation par le tissu nerveux, atténuation qui, chez l'homme, se poursuit peut-être après la mort et pendant la durée du sursis légal à l'autopsie.

Si l'évolution se fait vers la guérison, de deux choses l'une :

Ou bien le microbe étant tout à fait détruit, la guérison est définitive et il ne reste plus que de possibles séquelles.

Ou bien le microbe n'est qu'atténué et, s'enkystant

parmi les éléments nobles, il sommeillera jusqu'à des réveils s'opérant sous les mêmes influences que celles présidant aux poussées évolutives d'herpès récidivant.

Par étapes successives, ou par l'effet d'une lente progression, le malade pourra aller vers le parkinsonisme et la mort. Il pourra pendant des années rester somnolent comme une de nos malades, Mme M..., qui tomba malade en décembre 1920 et actuellement s'endort cinq à six fois par jour de manière invincible (debout dans la rue, par exemple).

Pour ce qui concerne l'encéphalite myoclonique, quand la myoclonie existe avant tout signe d'encéphalite, nous croyons qu'il s'agit d'une poliomyélite d'abord *postérieure* (comme le montrent les examens histologiques qui révèlent des manchons périvasculaires au niveau des cornes postérieures dans certaines observations); cela correspond aux douleurs de début que nous avons relatées, et se superpose presque avec certains cas d'herpès récidivant. Puis, l'irritation provoquée par le virus intramédullaire gagne les cornes antérieures et cela correspond aux secousses myocloniques. Le processus pourra rester localisé à la moelle, dans des régions de celle-ci plus ou moins étendues, pendant un temps fort long, sans que la propagation à l'encéphale se produise. Nous croyons que ces cas myélitiques plus ou moins parcellaires doivent correspondre à une inoculation périphérique, peut être génitale du virus.

Conclusion. — Nous voyons que tout est superposable, dans le mécanisme que nous assignons à l'infection dans la maladie de Von Economo, à ce que nous avons imaginé pour les évolutions herpétiques et ce n'est pas l'un des moindres avantages de l'unicisme de rendre intelligible un ensemble de faits qui s'éclairent les uns les autres, alors qu'autrement ils ne sont à l'heure actuelle pas explicables.

CHAPITRE V

Les Ectodermoses neurotropes

Les virus de la lignée herpétique (dans lesquels nous rangeons celui qui provoque la maladie de Von Economo; si on n'accepte pas cette façon de voir, il n'y a qu'à retrancher l'agent de l'encéphalite épidémique qui reste alors tout à fait inconnu), les virus herpétiques cultivent, sont nocifs, ont de l'affinité pour les tissus dérivés du feuillet embryonnaire ectodermique.

- Le virus de la rage, celui de la poliomyélite, celui de la vaccine appartiennent à la même classe de germes; leurs affinités les orientent vers les cellules issues de la même couche de segmentation.

Si on compare ces différentes familles de virus les unes aux autres, on constate que, non seulement elles ont le caractère commun d'ectodermo-neurotropie que nous ve-

nous de signaler, mais que leur particularités physiques, chimiques et biologiques les apparentent de très près les unes aux autres. Mais leurs nocivités comparées pour les épithéliums ectodermiques et pour le système nerveux demeurent le point de vue le plus intéressant sous lequel on puisse les envisager.

Le virus de la maladie de Heine-Medin a une nocivité cutanée nulle (il est impossible de conférer la poliomyélite au singe par voie cutanée ou cornéenne), et une nocivité nerveuse, à maximum myélotrope, qui ne manque jamais son but.

Le virus de la rage a une nocivité cutanée extrêmement faible, mais non pas nulle. La cornée où on a pratiqué l'inoculation reste longtemps pathogène pour l'animal, malgré qu'elle ne soit pas lésée. Au moment où prend fin l'incubation de la rage, le lieu d'inoculation peut être le siège d'une légère douleur et d'un peu de rougeur. La nocivité nerveuse ne manque pas son but non plus ; mais l'incubation est quelquefois très longue.

Le virus encéphalitique humain est mal connu quant à ses propriétés ectodermiques *au moment où il vient du cerveau de l'homme*. Cependant le moins qu'on puisse dire est qu'il a au moins en puissance le pouvoir de donner des lésions ectodermiques. Cette nocivité cutanée doit varier d'une souche à l'autre. Sa nocivité nerveuse atteint plus l'encéphale que la moelle, à l'inverse du second et, surtout, du premier. Par définition, ce virus est encore vivement nocif pour le système nerveux.

Le virus des éruptions herpétiques humaines est tou-

jours nocif pour le revêtement ectodermique. Sa nocivité pour le névraxe est variable d'une souche à l'autre.

Le virus de la vaccine est toujours vivement actif en inoculation ectodermique. Il n'a normalement pas plus de nocivité pour le névraxe que le virus rabique n'en a pour la peau. Mais on peut lui en faire acquérir artificiellement ; on peut acclimater sa virulence ectodermique à la résistance spéciale du système nerveux et, pour l'espèce animale sur laquelle on a procédé à cette acclimatation, la vaccine devient comparable au virus encéphalitique. Mais, fait particulièrement instructif, quand la vaccine est devenue de la neuro-vaccine, tuant à tous coups l'animal par inoculation intracérébrale, même alors son inoculation cutanée ou cornéenne ne donne pas l'encéphalite au lapin et cependant il y a lésion ectodermique, et le virus peut être retrouvé dans le cerveau indemne de ces animaux (1).

Ce dernier fait met en évidence la vraisemblance d'une hypothèse que nous avons faite et que nous rappellerons pour terminer notre travail : tout se passe comme si la réaction épidermique réalisait de la part de l'organisme inoculé, un moyen de protection des centres nerveux de cet organisme. Dans la poliomyélite aiguë, la rage et l'encéphalite épidémique, la réaction cutanée manque et le névraxe est profondément atteint. Dans l'herpès et la vac-

(1) Maintenant que la neuro-vaccine de MM. Levaditi et Nicolau a exalté ses propriétés névricides par un nombre énorme de passages, elle confère l'encéphalite au lapin même en inoculation périphérique. Mais elle ne provoque chez l'homme aucune réaction du névraxe.

cine, la réaction cutanée ne manque pas et le système nerveux central est plus ou moins indemne.

*
* * *

Nous terminerons notre étude en formulant le souhait que, par leurs travaux nombreux, les expérimentateurs parviennent à doter la médecine d'un moyen de vacciner l'espèce humaine contre l'encéphalite. Il ne semble pas qu'on soit en droit d'escompter un traitement très efficace contre l'encéphalite constituée; elle se révèle quand le virus a déjà commis bien des dégâts dans les cellules nerveuses, si difficilement réparables. Par contre, quelque chose de comparable à la vaccination jennérienne peut être espérée. Ne peut-on, raisonnablement, accorder au dualisme cette notion que le germe herpétique et celui de l'encéphalite épidémique soient deux parents proches, comme ceux de la vaccine et de la variole? Certes, le degré de parenté nous paraît bien plus direct dans le premier cas. Mais n'avons-nous pas dans les germes herpétiques éruptifs un moyen simple de vacciner les organismes contre l'atteinte du germe névricide? N'est-on pas en droit d'attendre que l'inoculation de l'herpès à l'homme produise ce qu'elle détermine chez l'animal? Ne peut-on prévoir qu'en vaccinant systématiquement les enfants avec du virus herpétique, on assisterait au phénomène suivant : la plupart des sujets ne réagirait que par une éruption locale; d'autres, bien plus rares, ébaucheraient une réaction nerveuse correspondant au renforcement de l'immunité du névraxe, insuffisante chez ces sujets et destinée à fléchir au cours de la vie. On dirait que chez

les premiers la vaccination « n'a pas pris » et qu'elle « a pris » chez les seconds.

De même peut-on espérer qu'on parvienne par un procédé analogue à débarrasser les récidivistes des poussées qui leur sont si incommodes.

Enfin, qu'il nous soit permis de considérer les résultats acquis depuis quatre ans dans ce domaine de la pathologie comme l'aurore d'une ère nouvelle dans l'étude des maladies nerveuses. Le parkinsonisme semble sortir en partie de la nuit où l'absence d'étiologie le confinait. Peut-être, demain, nous apportera-t-il la solution de problèmes voisins et peut-être aussi celles de problèmes en apparence étrangers à ce qui concerne les troubles du système nerveux.

CINQUIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

OBS. 1. — Mlle M. C..., 31 ans.

Pas d'antécédents pathologiques intéressants.

En octobre 1918, la malade habitant habituellement un pays de montagnes, vient s'installer à Paris et y apprend le métier de coiffeuse. Le maniement du fer à onduler lui fit éprouver de la fatigue du membre supérieur droit et traumatisait la deuxième phalange de son index, sur son bord externe, d'une manière répétée, en sorte que cette région était chroniquement sensible.

Au mois de mai 1919, retournant dans son pays, la malade ressent des douleurs au niveau de son index droit. La phalange devient rouge, chaude et gonflée ; le doigt augmente de volume dans son ensemble ; il n'y a pas de douleurs dans le membre supérieur ; au bout de cinq jours, pendant lesquels elle pratique des bains chauds du doigt, elle va consulter un médecin qui porte le diagnostic de panaris et donne un coup de bistouri de 2 cm. de longueur un peu en dehors de la ligne médiane de la face palmaire de la phalange. A la suite de cette intervention, les signes douloureux se dissipent en quelques heu-

res; l'infiltration se résorbe; la cicatrisation s'opère en huit jours, dans d'excellentes conditions. Dès qu'elle est achevée, le doigt recouvre toute son agilité.

Nous n'avons pas assisté à l'évolution de cette affection digitale. Quand elle nous fut contée, trois mois plus tard, rien ne nous autorisait à supposer qu'il s'était agi d'autre chose que d'un panaris; la malade ne nous informa point de la singularité suivante : l'incision n'avait pas donné issue à du pus. Le praticien avait dit : « La guérison sera prompte, car nous sommes intervenus précocement. »

Jusqu'au 15 mars de l'année suivante; Mlle M. C... continua son métier de coiffeuse-onduleuse. Son doigt continuait de la gêner comme par le passé, mais elle avait peu à peu remplacé l'index par le médius pour saisir le fer, ce qui la soulageait d'autant. A part cette sensibilité particulière de la phalangine, rien ne distinguait l'index des autres doigts.

Aux environs du 15 mars 1920, la malade vint nous consulter pour des « rhumatismes dans l'épaule ». Au premier examen, nous ne remarquâmes rien d'anormal. Deux ou trois jours après, la malade venait nous revoir; les douleurs s'étaient accrues au point de rendre l'exercice du métier très pénible; la région deltoïdienne apparaissait cette fois un peu augmentée de volume et très sensible à la pression en masse. Articulation cependant tout à fait indolore. La souffrance nous paraît à ce moment se produire dans le deltoïde. Nous conseillons de l'aspirine. Trois jours après, l'épaule est encore doulou-

reuse mais, en outre, le bras et le coude sont atteints. Le coude est douloureux dans sa moitié externe, pas du tout en dedans. La masse des muscles épicondyliens semble plus ferme et un peu empâtée. Dès lors, le travail n'est plus possible. Nous augmentons les doses d'aspirine, conseillons de l'air chaud, l'enveloppement du membre. Rien n'y fait. Deux jours plus tard, vers le 23 mars, la souffrance a diminué à l'épaule, sans avoir disparu. Mais la moitié externe de l'avant-bras est atteinte. Juste sous le pli du coude, le périmètre de l'avant-bras droit excède celui du gauche de 2 cm. 1/2. (Or, en temps normal, il y a à peine 1 cm. de différence chez cette malade.) Les muscles épicondyliens sont d'une consistance ferme, comme contracturés. Leur exploration est très désagréable à la patiente. Cependant la souffrance spontanée dont la malade se plaint paraît être bien plus vive que celle déterminée par l'exploration. Les choses vont ainsi encore pendant une huitaine, avec cette seule modification : les douleurs diminuent de plus en plus à l'épaule au fur et à mesure qu'elles gagnent vers la main. Pendant cette semaine, la malade ne peut travailler. Nous lui appliquons quelques pointes de feu très légères sur le relief des muscles épicondyliens. Sur ces entrefaites, les douleurs diminuent et, au début d'avril, ne subsiste plus qu'une certaine gêne nette, mais non douloureuse, dans tout le membre supérieur droit, sensation obscure et difficile à préciser. Insistons sur ce fait que, pendant ces quinze jours, l'index ne s'est signalé par aucun trouble. Par contre, la malade se sentait très mal à son aise, fatiguée et sans aucun entrain. Température normale.

Après une dizaine de jours d'accalmie, au début d'avril (sans disparition complète des sensations pénibles), tout se réactive brusquement. Le bras entier devient impotent. Mais, fait capital, la phalangine de l'index participe à la perturbation. Elle s'infiltre, se tend, devient chaude et rouge. Tout cela débute un vendredi. Le samedi, se rendant compte que son doigt est atteint de la même affection que l'année précédente, et redoutant un coup de bistouri, la malade baigne son doigt et ne consulte pas.

Le dimanche après-midi, elle vient nous voir. Son visage est tiré. Elle soutient le membre supérieur droit en demi-flexion avec sa main gauche. Elle protège son index contre tout choc possible. Son maintien exprime une douleur vive et son aspect en impose pour une infection assez intense.

Examen du doigt. — L'index en entier est gonflé. La face palmaire des trois phalanges est tendue, avec maximum phalanginien ; chaque segment est isolé du voisin par une bride au niveau des plis articulaires. Le doigt est en demi-flexion. La chaleur et la rougeur sont maximum au niveau de la face palmaire de la phalangine ; elles existent à un degré notable à la première phalange. Par contre, la phalangine est plutôt pâle et froide, un peu asphyxique. La face dorsale du doigt est œdématiée et le dos de la main l'est aussi, dans une région qui suit à peu près le premier et le deuxième espaces interosseux. A ce niveau, l'œdème est plus mou qu'au doigt ; il n'est pas douloureux et il n'est pas rouge. Si on essaye d'allonger ou de fléchir le doigt, on détermine des souffrances vives.

tuante (pseudo-fluctuante, devrions-nous dire). La première phalange, qui bombe beaucoup, est fluctuante révèle un maximum douloureux qui siège en dehors de la cicatrice de la précédente intervention.

L'aspect est exactement celui d'un panaris profond de la deuxième phalange de l'index. Quand au membre supérieur, on y observe encore l'accroissement de volume des muscles épicondyliens. La malade s'en plaint beaucoup sans que notre exploration parvienne à déceler des points douloureux nets, ce qui est certainement imputable à un défaut de méthode. La malade nous dit n'avoir pu dormir les deux nuits précédentes et être décidée à une intervention plutôt que de continuer à souffrir de la sorte.

Température à ce moment (2 heures après-midi) : 38°2. Pas de ganglions, ni au-dessus de l'épitrachée, ni dans l'aisselle, ni dans l'espace delto-pectoral.

L'aspect de panaris est si net que nous n'établissons à ce moment aucune corrélation entre les signes ayant existé et existant à l'avant-bras, au coude, au bras et à l'épaule et ceux que nous observons au doigt. Encore que nous ne puissions retrouver de porte d'entrée à cette infection aiguë hypothétique; encore qu'il n'existe pas d'adénopathie et qu'il y ait singularité à voir deux panaris survenir exactement au même endroit à un an de distance, nous n'hésitons cependant point à inciser, nous réservant de pratiquer un examen radiographique par la suite.

Incision de 2 cm. parallèle à la première et exploration en profondeur jusqu'à l'os qui paraît sain. Aucun pus ne

s'écoule. On exprime une sérosité assez abondante. Pansement.

En huit jours, cicatrisation parfaite sans le moindre incident. Pendant ce temps, radiographie de face et de profil, comparée à celle de l'index gauche. Aucune lésion ni périostique, ni osseuse décelable.

Dès le soir du jour où nous incisâmes, les phénomènes douloureux avaient beaucoup diminué. Le lundi matin, après une bonne nuit, le doigt *ni le bras* n'étaient plus douloureux. Tout rentrait dans l'ordre et cela jusqu'à la poussée suivante qui survint dix mois plus tard, en février 1921. Notons que, pendant cette période, la malade dut abandonner l'ondulation, son index étant trop sensible aux pressions exercées par la branche du fer à friser.

Le 20 février 1921, étant absent de Paris, nous recevions de la malade un télégramme nous avisant que la lésion digitale survenait pour la troisième fois. Nous lui avions demandé de nous prévenir si une récurrence intervenait, car nous voulions assister à l'évolution spontanée d'une lésion dont nous savions bien qu'elle n'était pas une lésion banale.

Nous télégraphiâmes à la patiente d'aller montrer son doigt à M. le docteur Riche, chirurgien de l'hôpital Tenon, dont nous nous honorons d'être l'élève, et qui connaissait la malade pour l'avoir appendicectomisée. Nous recommandions expressément à Mlle M. C... de dire au docteur Riche qu'il ne *s'agissait pas* d'un panaris, pour telle et telle raison.

M. le docteur Riche, malgré cet avertissement d'un

élève dont il savait qu'il était capable de distinguer ce qui est de ce qui n'est pas un panaris, ne put croire que c'était autre chose. Cependant, il fit pratiquer un examen radiographique avant d'intervenir. Cet examen étant négatif, il fit inciser la lésion par son interne deux jours plus tard. Cette évolution avait été précédée, comme la seconde, de phénomènes douloureux dans le membre supérieur droit, mais moins intenses et surtout de moins longue durée. L'incision ne donna pas issue à du pus et la cicatrisation s'opéra *per primum*.

Nous avons mis en avant la personnalité de M. le Dr Riche pour montrer à quel point l'aspect d'un panaris se trouvait réalisé. L'erreur de ce maître place celle du praticien de campagne et la notre sur un terrain moins désavantageux.

Deux mois plus tard, en avril 1921, nouvelle récurrence. Cette fois nous tenons la malade, et nous la protégeons contre le bistouri.

Les phénomènes douloureux du bras sont seulement esquissés. Le début se fait brusquement un matin, au réveil. Le doigt s'infiltre; la phalange devient douloureuse. La malade nous consulte dès le lendemain. Externe dans le service du docteur Fournier, à l'Hôpital Cochin, nous la montrons successivement à notre Maître, à M. Guénot, son assistant, à M. Azoulay, son interne, et à nos collègues. Aucun n'hésite à porter le diagnostic de panaris.

Laissant évoluer la lésion, nous constatons un accroissement progressif du volume du doigt, qui devient en

cinq jours double de son homologue. L'œdème dorsal gagne le poignet. Il n'y a pas de ganglion. La température, à 38° les deux premiers jours, redevient normale ensuite.

Les réactions vaso-motrices sont perturbées ; dès que le doigt est à l'air frais, il se cyanose et devient froid et insensible ; dès qu'il est au chaud, il augmente de volume, sa rougeur s'accroît et il est plus douloureux.

Réaction de Wassermann : négative.

Pas de dissociation syringo-myélique de la sensibilité. Réflexes normaux.

Le sixième jour apparaissent, sur la moitié externe de la face palmaire de la phalangine, cinq élevures épidermiques non éloignées les unes des autres, entourées d'une auréole plus rouge que le reste de la phalangine. Ces élevures se transforment le lendemain en petites vésicules arrondies, grosses chacune comme un grain de mil.

Recherche de l'éosinophilie locale : négative.

Examen du liquide contenu dans les vésicules : pas de microbes visibles — cultures négatives.

Le septième jour, les cinq vésicules augmentent de volume. Une est centrale et quatre s'agencent autour d'elle, formant une rosace à contour polycyclique.

Le huitième jour les vésicules sont ouvertes les unes dans les autres, constituant une petite phlyctène prête à se rompre.

Depuis que cette vésiculation s'est réalisée, les réactions douloureuses se sont calmées. L'infiltration a diminué. Les troubles vaso-moteurs persistent,

Vingt jours après le début de la poussée, la cicatrisation des vésicules est achevée. Le doigt n'est plus douloureux.

Mais la perturbation vaso-motrice existe encore. La phalange, spécialement, a une teinte bleuâtre. Parfois, elle est comme exsangue et on pense à ce moment à un syndrome d'asphyxie locale. Un traitement diathermique est entrepris et poursuivi pendant plusieurs semaines. Tout revient peu à peu à la normale. Deux mois après, le doigt est complètement guéri.

En avril 1922, cinquième récurrence. Ayant réfléchi aux particularités de la quatrième évolution, nous étions arrivé à conclure qu'il s'agissait d'herpès récidivant, dont l'éruption avait avorté les quatre premières fois du fait d'incisions intempestives ; aussi adressâmes-nous Mlle M. C... à M. Levaditi, à l'Institut Pasteur.

Cette cinquième poussée fut précédée de signes douloureux atténués dans tout le membre supérieur pendant une huitaine de jours. L'éruption se produisit comme lors de la quatrième atteinte et la guérison se réalisa de la même manière, la résolution étant cependant plus rapide après disparition des vésicules (troubles vaso-moteurs moindres et plus fugaces). Des expériences furent alors entreprises dont nous donnerons dans un instant le protocole.

En décembre 1922, Mlle M. C... éprouve du prurit et des picotements à l'œil gauche, moitié interne. Une con-

jonctivite s'installe. Le matin, l'œil est collé; la moitié interne du blanc de l'œil est occupée par un réseau vasculaire à mailles fines qui n'atteint pas le bord externe de l'iris, mais s'étend en hauteur sur toute la cornée. Gêne notable; larmolement intense. Croyant à une conjonctivite grave, nous adressons la malade à un ophtalmologiste qui prescrit un traitement banal.

Six jours après le début, il n'y a aucune amélioration. La malade vient nous revoir. A ce moment une boursoufflure à peine visible s'observe sur la cornée. Le lendemain, il y a quatre vésicules opalescentes. Un jour plus tard, elles sont ulcérées. La malade est alors examinée par le docteur Morax.

En huit jours, guérison de cet herpès cornéen typique. Aucune séquelle.

Actuellement, notre malade éprouve depuis la première semaine de mars des douleurs dans le membre supérieur droit, tout à fait analogues à celles décrites en rapportant les prodromes de la deuxième récurrence, quoique moins intenses.

Or, l'examen attentif montre qu'il s'agit d'une névrite radio-circonflexe des plus nettes. Il y a un point douloureux entre le bord postérieur du deltoïde et le bord externe du triceps (filet cutané du circonflexe); un autre à l'émergence du rameau cutané externe du radial, près de l'insertion du long supinateur; un autre devant le col chirurgical du radius; un autre au point où le rameau sensitif contourne la face externe du radius, à l'union du tiers inférieur et du tiers moyen de cet os.

Enfin, l'index, d'aspect absolument normal, présente, à la pression, un point douloureux aigu. M. Levaditi a vérifié l'existence réelle de ces signes névritiques.

Cette observation et les premières expériences auxquelles le sujet a donné lieu a été l'objet d'une communication à la Société de Biologie le 8 juillet 1922. (Nicolau et Poincloux, *loc. cit.*). Une erreur s'est glissée dans l'impression de cette note; il y est dit que la récidive de 1922 est la quatrième, alors que ce fut réellement la cinquième.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE (1)

I) EXP. 1. — *Raclage d'une vésicule de l'index, le 15 avril 1922. Avec le produit du raclage, on inocule le lapin 29-A-B à la cornée.*

Le 19, kératite franche; le 22, kératite très intense. L'animal tourne la tête du côté de l'œil inoculé.

Le 25, mort de l'animal, le dixième jour.

Culture du cerveau négative.

Examen histologique. — a) Lésions intenses de méningite à mononucléaires (gros mononucléaires infiltrés de pigment; lymphocytes, plasmazellen). Encéphalite corticale à polynucléaires. Manchons périvasculaires typiques. Petits foyers aigus en plein parenchyme.

b) Kératite herpétique typique.

Le cerveau du lapin 29-A-B sert à pratiquer trois passages :

- 1° Sur la cornée de 62-A-B;
- 2° Dans le cerveau de 74-A-B ;
- 3° Dans le cerveau de 2-K.

1) Nous devons à M. Levaditi et à M. Nicolau une grande reconnaissance pour l'autorisation qu'ils nous ont accordée de publier ces expériences.

Exp. 2. — *Lapin 62-AB, inoculé à la cornée, le 22 avril, avec le cerveau de 29-AB.*

Le 25-4 = pas de modification.

Le 26-4 = début de kératite.

Le 28 et le 30-4 = kératite moyenne.

2-5 = kératite intense — animal malade.

7-5 = ectropion — animal tourne la tête.

9, 13 et 15-5 = idem...

17-5 = voie de guérison.

19-5 = sacrifié (vingt-septième jour).

Pas de lésions décelables.

Exp. 3. — *Lapin 74-AB, inoculé dans le cerveau, le 26 avril, avec le cerveau de 29-AB.*

Mort le trente-deuxième jour. Culture du cerveau négative.

Coupes : A la base, vers le mésocéphale, méningite à mononucléaires et manchons périvasculaires typiques. Pas d'encéphalite proprement dite et pas de lésions de la zone élective.

Exp. 4. — *Lapin 2-K, inoculé, le 6 mai, dans le cerveau avec le cerveau de 29-A-B conservé dans la glycérine pendant trois semaines.*

Mort le 18 mai (douzième jour).

Culture négative.

Coupes : Lésions typiques très intenses. Méningite à mononucléaires corticale et des septa. Manchons périvasculaires. Encéphalite aiguë. Lésions de la zone élective.

Les cerveaux des lapins 74-AB et 2-K ont servi à pratiquer divers passages. En voici les résultats :

Exp. 5. — *Avec le cerveau du lapin 74-A-B (exp. 3), on inocule le lapin 93-K, le 29 mai, dans le cerveau. On se rappelle que 74-AB était mort le trente-deuxième jour, et qu'il avait seulement des lésions typiques mésocéphaliques. Le la-*

pin 93-K est sacrifié le 21 juin, le vingt-deuxième jour, ayant l'apparence d'une bonne santé.

Histologie. — Méningite à mononucléaires surtout au niveau de la base. Lymphocytes. Cellules plasmatiques autour de l'aqueduc de Sylvius. Méningite légère à mononucléaires de long des septa. Presque pas de méningite corticale. Absence de lésions de la zone élective. Manchons périvasculaires à mononucléaires.

Exp. 6. — Avec le cerveau du lapin 2-K (exp. 4), on inocule, le 19 mai, le lapin 50-K dans le cerveau. L'animal est malade le 1^{er} juin.

Il meurt le 7 juin (dix-neuvième jour). Culture du cerveau négative.

Coupes : Lésions intenses caractéristiques.

Exp. 6 bis. — Le cerveau de ce dernier (50-K) sert à inoculer, le 8 juin, le lapin 57-F dans le cerveau.

Sacrifié au bout de quatorze jours, l'examen histologique ne décèle pas de lésions.

Exp. 7. — Egalement avec le cerveau du lapin 2-K (expérience 4), on inocule, le 19 mai, le lapin 49-K, à la peau du flanc épilée et rasée (procédé de Calmette-Guérin).

Le 21 mai, rien.

Le 24, petites papulo-pustules isolées.

Le 27, très belles pustules isolées.

Le 31, croûtes.

Le 1^{er} juin, guérison apparente.

Le 3, kératite secondaire.

Le 6, animal parésié, malade.

Le 7, mort (dix-neuvième jour).

Culture du cerveau : positive (?).

Coupes cerveau : lésions typiques très intenses.

Exp. 7 bis. — La sérosité des vésicules du flanc de ce dernier (49-K) est utilisée pour inoculer, le 27 mai, le lapin 84-K à la cornée.

Le 30 mai, kératite.

Le 1^{er} juin, kératite très intense.

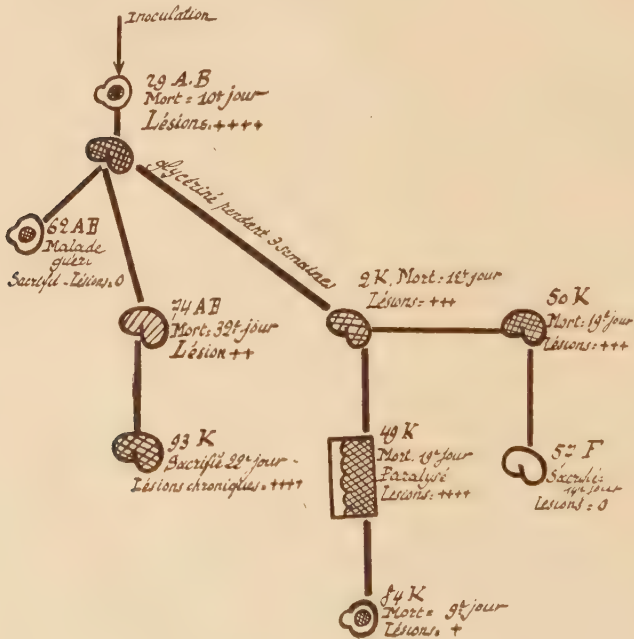
Le 3, idem.

Le 5, mort (neuvième jour).

Culture du cerveau : négative.

Coupes : Méningite à mononucléaires de la base et le long des septa. Pas d'encéphalite ni de manchons. (Lésions atténuées.)

L'ensemble de ces expériences, faites, à l'origine, avec le contenu des vésicules de Mlle M. C..., puis avec le cerveau du premier lapin inoculé, est résumé par le schéma suivant :



II) Avec le liquide céphalo-rachidien, recueilli par nous par ponction lombaire, le 5 mai, les expériences suivantes furent faites :

Exp. 1. — Inoculation de 0,25 cm³ dans le cerveau du lapin 54-MB, le 5 mai.

Sacrifié le quarante-septième jour (25 juin), l'animal ne présentait pas de lésions.

Exp. 2. — Avec le même produit, on injecte le lapin 56-MB, le même jour, dans la chambre antérieure et sur la cornée gauche.

<i>Chambre antérieure droite.</i>		<i>Cornée gauche.</i>
7 mai, exsudat		début kératite.
9,	o	o
13,	o	o
15,	o	o

III) Avec l'épiderme râclé au niveau du doigt, on essaye les inoculations suivantes (après guérison le 13 et le 7 mai).

Exp. 1. — Raclage des deux index, 2^e phalange, avec une lancette (13 mai).

<i>Doigt malade</i>		<i>Doigt sain</i>
On scarifie la cornée du lapin 27-K		On scarifie la cornée du lapin 28-K
Le 15 mai, o		o
Le 17, o		o
Le 19, o		o

Exp. 2. — Raclage de l'épiderme épaissi cicatriciel du doigt malade. On inocule le lapin 86-K, le 27 mai, à la cornée.

Le 30 mai, légère kératite. Un peu de sécrétion.

Le 31 mai, rien.

Le 1^{er} juin, rien.

Le 3 juin, rien.

IV) Avec la salive de la malade, on entreprend les expériences suivantes :

1° Inoculation de salive recueillie, le 28 avril, aux lapins 82-AB et 83-AB concurremment, à la cornée.

Exp. A. — *Lapin 82-AB.*

Le 28 avril, trouble cornéen.

Le 30 avril, kératite intense.

Le 5 mai, mort (septième jour).

Cultures du cerveau et du sang intra-cardiaque : négatives.

Coupes de la cornée : kératite interstitielle, avec infiltration à polynucléaires. Nécrose superficielle, ulcération.

Coupes du cerveau : légère irritation méningée, sans man- chons ni encéphalite.

Exp. B. — *Lapin 83-AB.*

Le 30 avril, rien.

Le 2 mai, conjonctivite légère.

Le 5 mai, kératite intense. Salivation abondante.

Le 7 mai, kératite intense et mort (neuvième jour).

Culture du cerveau : négative.

Coupes de la cornée : Infiltration à polynucléaires. Nécrose et ulcération superficielle.

Coupes du cerveau : le long du septum médian, dilatations vasculaires, méningite à mononucléaires. Œdème des ménin- ges, pas de méningite corticale ni d'encéphalite proprement dite.

A partir du cerveau de chacun de ces deux animaux, les passages suivants furent pratiqués :

Exp. A1. — *Inoculation du cerveau de 82-AB au cerveau de 1-K, le 6 mai.*

Mort le 16 mai (dixième jour).

Cultures négatives.

Coupes : légères réactions méningées sous forme de plaques dans les septa.

Exp. A2. — *Passage du cerveau de 1-K au cerveau de 47-K, le 17 mai.*

Mort le 28 mai (onzième jour).

Culture négative.

Coupes du cerveau : irritation méningée légère.

Ni manchons, ni encéphalite.

Exp. A3. — *Passage du cerveau de 47-K au cerveau de 92-K, le 29 mai.*

Sacrifié le 21 juin (vingt-deuxième jour).

Coupes : pas de lésions.

Exp. B1. — *Avec le cerveau de 83-AB, on inocule le cerveau de 5-K, le 8 mai.*

Sacrifié le 21 juin (quarante-troisième jour).

Coupes : Pas de lésions.

Enfin, le 27 mai, un essai pratiqué avec la salive en scarifiant la cornée du lapin 85-K donna : 30 mai, kératite moyenne qui dura jusqu'au 10 juin.

L'animal fut sacrifié le 19 juin (22^e jour).

Coupes du cerveau : pas de lésions.

Depuis mai 1922, un grand nombre d'essais ont été tentés avec la salive de notre malade qui n'ont jamais montré qu'un pouvoir kératogène plus ou moins intense.

Obs. II. — X..., docteur en médecine, 55 ans.

Commence à faire de l'herpès pendant l'hiver 1915-1916.

Éruptions banales siégeant sur la fesse droite.

L'herpès fessier récidive chez ce malade de temps à autre. Un peu de névralgie sciatique et crurale annonce chaque fois la vésiculation, quelques heures avant qu'elle ne soit elle-même préparée par une papule aboutissant en vingt-quatre à vingt-huit heures à la vésicule. Il s'agit toujours d'une éruption discrète, à laquelle le malade n'attacherait aucune importance, n'étaient les névralgies légères qui la précèdent. Il ne note point de circonstance occasionnelle nette présidant à l'éclosion de son herpès.

Au mois d'août 1916, étant depuis peu de jours au bord de la mer, en vacances, le docteur X... est pris, une après-midi, sans signes avant-coureurs, d'une névralgie lombaire et sciatique droite violente. En quelques minutes les irradiations douloureuses s'étendent à la fesse gauche, et à la cuisse, faces antérieure et postérieure. Les douleurs névritiques gagnent bientôt les lombes et le membre inférieur droit; puis tout le membre inférieur gauche. Dès ce moment, le malade ne peut plus se mouvoir et il ne sait comment se tenir pour atténuer ses souffrances. Assis dans un fauteuil au moment où la crise débute, elle atteint assez promptement une acuité suffisante pour l'empêcher d'accomplir l'ensemble des mouvements nécessaires à l'absorption d'une dose de pyramidon. (Le malade se trouvait seul à ce moment.)

Dans les heures qui suivirent, les souffrances gagnèrent en étendue. Le périnée, la paroi abdominale, les espaces intercostaux inférieurs furent atteints. En même temps, malaise profond. Température, 38°3. Le patient se croit atteint par une maladie grave. Dans le désarroi où cette crise le plonge, la rachialgie le fait penser à la variole.

Naturellement, le sommeil est impossible. Une piqûre de morphine devient nécessaire.

Le lendemain, les souffrances n'ont pas diminué. Des épreintes, du ténésme s'y sont ajoutés. Mais la miction et la défécation, rendues impérieuses par ces contractions, sont impossibles en raison du spasme des sphincters. Le surlendemain, au bout de trente-six heures, tout commence à s'apaiser, en même temps que trois ou quatre papules apparaissent sur la fesse droite, assez éloignées les unes des autres. Au centre de ces papules, d'une couleur rouge rosé, se forme une élevation épidermique. Les signes généraux, la température, le malaise, les souffrances s'atténuent beaucoup.

Le deuxième jour après l'apparition des papules (quatrième jour à partir du début des névralgies), une vésicule très petite occupe le centre de chaque papule. Tout malaise a disparu. Le malade reprend ses occupations. La crise est terminée. Les vésicules se dessèchent ultérieurement. Aucune cicatrice ne leur succède.

Depuis le mois d'août 1916, le malade a fait plusieurs éruptions d'herpès, toujours localisées à la même région : la fesse droite. Le malade ne peut préciser si les vésicules se reproduisent exactement aux mêmes places ; il semble

que non. Aucune ne se produit ailleurs que sur la peau de la fesse, ne dépassant pas en hauteur une ligne passant par les épines iliaques postérieure et supérieure, en bas le pli fessier, en dedans, le sillon inter-fessier, en dehors une verticale passant par le grand trochanter.

Les éruptions s'annoncent toujours, au minimum, par une névralgie sciatique. Souvent aussi, il y a souffrance dans le domaine du crural. Habituellement, les choses en restent là ; l'éruption se produit et tout est fini. Les poussées surviennent généralement quand M. X... est surmené. Trois autres fois, il y a eu crise violente analogue à celle d'août 1916.

En février 1923, le malade fit une poussée précédée de douleurs plus généralisées que de coutume, puisque tout le corps fut pris de névralgies, la tête exceptée. L'éruption qui survint, au bout de quarante-huit heures, fut précaire. La vésiculation ne fut pas franche. Après cinq ou six jours de répit, réitération des névralgies, moins violentes et moins étendues, suivies d'une seconde éruption discrète mais nette.

Nous reviendrons ultérieurement sur ce cas et aussi sur le précédent, dont nous allons entreprendre et poursuivre l'étude expérimentale.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE

L'HERPÈS, AU POINT DE VUE CLINIQUE.

Nous distinguons trois types cliniques d'herpès :

- 1° L'herpès banal, survenant comme un simple incident chez des sujets qui ne sont pas coutumiers du fait ;
- 2° L'herpès récidivant, précédé de signes nerveux plus ou moins accentués, survenant chez des sujets qui, étant coutumiers du fait, méritent le nom d'herpétiques ;
- 3° L'herpès associé aux maladies infectieuses, la maladie aiguë jouant le rôle de circonstance qui favorise le développement de l'herpès.

DEUXIÈME PARTIE

L'HERPÈS AU POINT DE VUE EXPÉRIMENTAL

Le virus. — L'herpès est provoqué par un virus filtrant, conservable dans la glycérine, résistant à la dessiccation, détruit par la bile.

Sources du virus. — Le virus existe dans les vésicules herpétiques de quelque provenance qu'elles soient.

Il existe aussi dans l'épiderme au niveau des éruptions et dans la salive des herpétiques. On trouve aussi un virus que rien ne distingue de celui des herpétiques dans la salive de beaucoup de sujets sains. Le virus salivaire vit au contact de l'épithélium buccal.

Sa présence dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas radicalement démontrée ni chez les humains, ni chez les animaux. Elle est, pour le moins, très difficile à mettre en évidence dans ces humeurs.

Inoculations à l'homme. — Elles provoquent une éruption typique. L'auto- et l'hétéro-inoculation sont également possibles. Après un certain nombre de passages, l'éruption diminue, puis elle cesse de se produire (immunité acquise).

Inoculations aux animaux. — Le lapin et le cobaye sont sensibles au virus herpétique. Le chat, le chien, le pigeon, certains singes semblent réfractaires.

Le lapin est l'animal de choix.

Herpès cutané expérimental. — L'inoculation à la peau provoque une éruption typique à contenu virulent (passages positifs).

Herpès cornéen. — L'inoculation à la cornée détermine une kérato-conjonctivite spécifique à caractères histologiques bien déterminés.

Herpès génital. — L'herpès est inoculable aux organes génitaux des lapins des deux sexes. La contagion par contact sexuel est possible.

Herpès des centres nerveux. — Après l'une quelconque de ces inoculations ou après injection intracérébrale ou intranerveuse (sciatique) du virus herpétique, on voit dans un certain nombre de cas se développer une encéphalite qui entraîne la mort de l'animal en cinq à trente-deux jours ou plus (quarante-trois jours).

Cette encéphalite expérimentale se manifeste par des signes qui ressemblent beaucoup à ceux de l'encéphalite humaine (myoclonique ou léthargique). Des lésions histologiques lui correspondent qui sont caractérisées :

a) Quand l'évolution a été aiguë (cinq à dix jours par exemple) :

Méningite à mononucléaires du cortex et des septa ; manchons périvasculaires.

Encéphalite parenchymateuse avec foyers plus ou moins circonscrits d'infiltration par des leucocytes granuleux.

Neuronophagie au niveau de la « zone élective » (circonvolution de l'hippocampe).

b) Quand l'évolution a été plus chronique (dix à trente-deux jours) :

Méningite à mononucléaires circonscrite à la base.

Manchons périvasculaires mésocéphaliques.

Absence d'encéphalite aiguë et de neuronophagie.

Ces lésions sont comparables à celles décrites dans l'encéphalite humaine de Von Economo.

Cheminement du virus herpétique. — Le virus herpétique se propage par voie nerveuse. Non seulement il va de la périphérie aux centres, mais il s'étend aussi du névraxe vers la périphérie.

La propagation par voie sanguine, dans de certaines conditions d'infection grave n'est peut-être pas impossible. Elle n'est pas radicalement démontrée.

Tout autre mode de cheminement n'est ni prouvé, ni vraisemblable.

Immunité dans l'herpès expérimental. — L'immunité est une faculté acquise par les tissus que le virus herpétique touche en assez grande quantité et avec une virulence suffisante.

1° Une cornée inoculée est immunisée après guérison de la kérato-conjonctivite. L'encéphalè participe à cette immunité parce que le virus inoculé à la cornée l'a atteint; même sans y déterminer de lésions mortelle, ou de lésions décelables, il y a provoqué une réaction de défense immunisante. L'autre cornée est sensible, mais à un moindre degré que si sa congénère n'avait pas fait de kératite herpétique.

La peau reste vulnérable.

2° Cette immunité est spécifique pour tous les germes herpétiques éruptifs. Elle existe contre tous les germes kérato ou kérato-encéphalitogènes salivaires. Elle existe

encore contre le virus encéphalitogène fixe d'origine humaine (virus C).

On n'a pas encore décelé l'existence de propriétés neutralisantes des sérums des herpétiques ou des animaux guéris à l'égard du virus herpétique. Ces propriétés doivent exister mais être difficile à mettre en évidence,

Les races de virus herpétique. — Quelle que soit la souche de virus herpétique considérée, elle se montre toujours nocive pour l'ectoderme et pour la cornée.

Quelle que soit la souche observée, le virus herpétique inoculé dans l'ectoderme se rend toujours au système nerveux, comme en témoigne l'immunité acquise par le névraxe contre l'inoculation ultérieure intracérébrale d'une souche notoirement encéphalitogène. Mais certaines souches herpétiques ne démontrent ce *neurotropisme obligatoire* que par la naissance de l'immunité : ce sont les souches à nocivité (affinité) nerveuse faible. D'autres races, au contraire, *prouvent* leur neurotropisme en lésant le névraxe qu'elles ont atteint : ce sont les souches à nocivité nerveuse forte.

Il y a des formes de passage entre les nocivités nerveuses fortes et faibles : ce sont celles qui déterminent des lésions chroniques.

Donc, le virus herpétique a une dermatropie et une neurotropie obligatoires. Il fait partie des ectodermoses neurotropes. Mais, tandis que son affinité (nocivité) cutanée est toujours forte, son affinité nerveuse est parfois forte, parfois faible, jamais nulle (en ce qui concerne le lapin).

Unicisme et dualisme. L'herpès et la maladie de Von Economo. — La ressemblance des signes de l'encéphalite expérimentale herpétique avec la symptomatologie de la maladie de Von Economo; la similitude des lésions histologiques du système nerveux dans les deux cas font supposer que le virus herpétique puisse, dans certaines conditions, réaliser dans le névraxe de l'homme ce qu'il réalise dans celui du lapin.

Or, l'étude expérimentale entreprise à partir de cerveaux et d'humeurs de sujets morts ou atteints d'encéphalite dite léthargique (entreprise sans aucune idée préconçue des rapports pouvant exister entre le virus de l'herpès et l'agent pathogène de l'encéphalite épidémique humaine, cette étude a permis d'obtenir, en plusieurs pays, un grand nombre de résultats positifs. En France, M. Levaditi a rendu fixe un certain virus C obtenu à partir du cerveau d'une malade morte d'encéphalite dans le service du professeur Carnot).

Les caractères de ce virus, les signes et les lésions de la kérato-conjonctivite, des éruptions cutanées de l'encéphalite qui sont provoquées chez le lapin, le cobaye et le singe (plus malaisément avec cet animal); les expériences positives d'immunité croisée entre ce virus et les souches herpétiques; tout autorise à conclure que rien ne distingue foncièrement le virus C du virus herpétique. Il se différencie seulement par une nocivité forte et constante pour le système nerveux.

Est-ce à dire que le vrai virus encéphalitique humain soit le virus de l'herpès ayant acquis une nuisance plus grande pour le névraxe?

Cette assimilation uniciste soulève des objections.

1° MM. Kling, Davide et Liljenquiste, qui ont, eux aussi, fait des expériences sur l'encéphalite, étudient des lésions cérébrales chez le lapin ; ils objectent que le virus C ne doit être que du virus herpétique, parce que la maladie d'où il vient a fait une éruption herpétique au cours de son encéphalite et que, par conséquent, ce n'est pas le vrai virus encéphalitique humain.

2° D'autre part, les auteurs s'étonnent que les tentatives faites chez les animaux avec les cerveaux des hommes morts d'encéphalite épidémique ne soient pas plus souvent couronnées de succès si réellement le virus encéphalitique humain est du virus herpétique.

3° Enfin, le sens commun se révolte au moment d'admettre que le virus herpétique soit capable de provoquer une affection épidémique aussi grave que la maladie de Von Economo.

Nous croyons que les critiques de M. Kling n'ont pas toute la valeur qu'elles pourraient paraître posséder. D'abord assimiler le virus C au virus herpétique, c'est résoudre *ex abrupto* un problème que l'expérimentation attentive tend lentement à démontrer. Ensuite, si on soumet les virus de M. Kling à la même analyse qu'il impose au virus C et au virus Berlin (un autre virus fixe), on n'est pas davantage certain qu'ils soient réellement de vrais virus encéphalitiques humains.

En second lieu, nous sommes d'avis que l'échec de la plupart des tentatives faites avec des matériaux de provenance cérébrale humaine est dû à l'atténuation de viru-

lence subie par le virus à la suite de sa lutte avec l'encéphale de sa victime et aussi à son adaptation très fortement spécialisée non seulement au névraxe humain, mais encore au cerveau de l'homme particulier qu'il a tué. Nous ne pouvons pas nous défendre de rapprocher ce fait de l'insuccès des inoculations aux animaux sensibles des cerveaux de paralytiques généraux où pourtant le microscope décèle des spirochètes de Schaudin.

Quoi qu'il en soit de nos opinions, il y a actuellement deux écoles :

Celle des dualistes, pour lesquels l'encéphalite épidémique est provoquée par un microbe encore tout à fait inconnu.

Celle des unicistes, qui pensent que les virus herpétiques constituent une grande lignée dont les représentants ont des affinités variables pour le système nerveux de l'espèce humaine, les plus névricides, les mieux adaptés d'entre eux étant capables de s'attaquer aux cerveaux de l'homme dans certains cas.

C'est dans cet esprit que nous avons entrepris de concevoir la pathogénie de l'herpès et de l'encéphalite épidémique.

Les germes humains salivaires, éruptifs, encéphaliques constituent une famille de virus : la lignée herpétique.

Ces germes sont tous dermatropes et tous neurotropes. Mais leur nocivité pour les épithéliums malpighiens et leur nocivité pour le névraxe ne sont pas toujours égales d'une souche à l'autre.

Nocivités (affinités) cornéenne et nerveuse comparées :
Elles sont à peu près parallèles : un germe fortement névricide est toujours hautement kératogène.

Nocivité (affinité) cutanée et nocivité nerveuse comparées : Plus un germe en s'acclimatant au névraxe acquiert de nocivité pour le système nerveux, plus sa nocivité pour la peau diminue. Cette antinomie entre les nocivités cutanée et nerveuse est un caractère *acquis* par le **virus**.

TROISIÈME PARTIE

ESSAI DE PATHOGENIE DES INFECTIONS PAR LES VIRUS DE LA LIGNÉE HERPÉTIQUE CHEZ L'HOMME.

Il faut se garder de transposer, sans les critiquer, les résultats acquis par des expériences chez des animaux aux problèmes de pathologie humaine qu'elles ont eu pour but de résoudre.

Chez le lapin, l'herpès est une maladie nouvelle ; chez l'homme, c'est une maladie ancienne. Il serait intéressant d'expérimenter sur une tribu de lapins dont on inoculerait les membres à chaque génération, avec des virus herpétiques pour transformer chez cet animal l'herpès en une affection ancienne.

L'homme apparaît comparable au lapin quant à la peau et différent de lui quant au système nerveux : la peau est sensible aux inoculations de la même façon dans

les deux espèces. Mais le système nerveux humain est en grande partie immun aux virus herpétiques, tandis que le névraxe du lapin est vulnérable.

L'immunité du système nerveux de l'homme à l'égard des virus de la lignée herpétique nous paraît innée, c'est-à-dire acquise au cours du développement de la race. Chez l'individu, cette immunité du névraxe est durable; elle est néanmoins capable de fléchir chez certains sujets.

L'immunité de la peau humaine à l'égard des mêmes germes, capable de naître à la suite d'inoculations herpétiques en série, n'est pas durable, comme le prouvent les récurrences d'herpès. Cela est dû à l'activité caryocynétique des tissus malpighiens. Les cellules, en se renouvelant « oublient » peu à peu la façon de se défendre contre l'atteinte des virus herpétiques.

Mécanisme de l'herpès banal, accidentel. — Il nous paraît relever de l'auto- ou de l'hétéro-inoculation de salive virulente. Le virus salivaire atteindra plus aisément la région parabuccale et les organes génitaux, ce qui explique que cette variété d'éruption soit plus fréquemment localisée en ces places.

Mais il peut se produire n'importe où.

Après cette inoculation accidentelle, le virus introduit dans l'organisme doit habituellement être complètement détruit (sujets normaux à immunité nerveuse énergique).

Mécanisme de l'herpès récidivant. — Première crise.
— Inoculation. Mais le sujet ayant des défenses moindres, le virus n'est pas entièrement détruit. Il peut survivre, avirulent, en un point du trajet nerveux cutanéomédullaire unissant le lieu d'inoculation à un ganglion spinal, probablement plus près de la moelle que de la peau.

Récidives. — Sous l'influence d'une déchéance passagère du terrain, ou d'une exaltation spécifique du virus, le germe enkysté se réveille et entre en migration. Deux voies s'offrent à lui :

a) Voie centrifuge, vers la peau.

Du ganglion spinal ou de son voisinage, il chemine vers la peau en irritant les fibres nerveuses dans lesquelles il circule. Il atteint ainsi un territoire cutané qui peut être fort étendu. Il ne déterminera d'éruption que dans les points déjà touchés par la première atteinte ou qui sont le siège d'un traumatisme (mécanique ou physiopathologique).

b) Voie centripète, vers la moelle.

Du ganglion spinal, ou de son voisinage, il peut aussi cheminer, vers la moelle. Presque toujours, le virus sera maîtrisé dans cette attaque par une immunité locale plus vive. L'atteinte partielle du névraxe s'exprimera par de la lymphocytose céphalo-rachidienne et, dans certains cas, par de véritables manifestations poliomyélitiques postérieures.

Après la crise, le virus pourra de nouveau revenir à la vie latente, prêt à reproduire les mêmes désordres

quand les circonstances redeviendront pour lui favorables.

Il est possible qu'au cours de cette poussée, il y ait un mécanisme *supplémentaire* d'infection herpétique. Si la crise se déclenche grâce à une exaltation générale du virus herpétique et non pas seulement en raison d'une défaillance locale du terrain (excès génésique, dans des cas d'herpès récidivant génitaux), peut-être le virus salivaire entre-t-il dans la circulation générale, à des doses trop infimes pour y être décelable et pour produire de gros troubles. Mais, appelé par la zone de moindre résistance de la région des récides, le virus pourrait s'y concentrer et enrichir de cette manière la région déjà chroniquement infectée.

Pendant la récide, la salive devient plus virulente si l'exaltation du virus de l'individu est de cause « cosmique » et cela quelle que soit la localisation de l'éruption.

Si la récide est provoquée par une chute locale de la résistance du sujet, de deux choses l'une :

Ou bien le virus, dans son cheminement centripète, pourra atteindre la cavité buccale (herpès récidivant de la face, par exemple), et sa virulence pourra être exaltée dans la salive pendant la poussée ;

Ou bien, le virus ne pourra pas atteindre la bouche, par aucun des filets nerveux qui s'offrent à lui dans son expansion centripète à partir d'un ou plusieurs ganglions spinaux ; et alors la virulence ne sera pas modifiée.

Le mécanisme pathogénique de l'herpès s'applique à la fièvre herpétique telle que la décrit Lasègue, puisqu'elle n'est, somme toute, qu'un herpès avec signes généraux et

nerveux où l'atteinte du névraxe porte surtout sur l'encéphale.

Mécanisme de l'herpès associé aux maladies infectieuses. — Il est probablement dû à la généralisation par voie sanguine du virus buccal qui s'exalte en profitant de la déchéance du terrain. Le virus circulant est centralisé par les épithéliums malpighiens. Il déterminera une éruption dans les régions qui sont soumises à un traumatisme invisible d'ordre nerveux réflexe.

Mécanisme de la maladie de Von Economo considérée comme provoquée par un germe de la lignée herpétique. — Trois conditions devront se trouver réalisées qui permettront le développement de l'encéphalite épidémique chez l'homme.

1° Le germe doit avoir une haute nocivité spécifique pour le système nerveux de l'homme (nocivité d'un germe d'herpès névralgique élevée à une puissance α par les influences qui réalisent le « génie épidémique »).

2° Il devra rencontrer un hôte dont le système nerveux jouisse d'une immunité faible au moment de l'infection. (Rôle du surmenage général et nerveux imputable à la guerre).

3° Il faudra au virus une porte d'entrée.

a) La voie de pénétration doit être le plus souvent le rhino-bucco-pharynx (fréquence des angines et des cory-

zas dans les antécédents immédiats des encéphalitiques).

b) Le virus doit sans doute aussi pouvoir pénétrer par le revêtement cutané, notamment par voie sexuelle (inoculation de salive virulente).

Dans les deux cas, l'absence d'éruption au point d'inoculation (qui n'est pas absolument prouvée, car de toute façon elle ne saurait être que discrète), n'est pas surprenante, car le germe épidémique encéphalitogène doit avoir acquis une spécialisation très poussée vers la fonction « névricide » et avoir perdu de ce fait la plupart de ses facultés originelles ectodermicides.

Ces trois conditions *sine qua non* réalisées, le virus atteindra le névraxe par voie nerveuse. Partant de la région bucco-naso pharyngée, il parviendra à l'encéphale. La moelle pourra rester indemne (encéphalite léthargique). Partant du revêtement cutané, notamment de la zone sexuelle, il atteindra d'abord la moelle (encéphalite myoclonique ou, mieux, polioomyélite myoclonique), puis le cerveau (encéphalo-myélite).

Le névraxe étant investi, le virus cheminera de façon centrifuge et retournera à la peau, mais sans y provoquer d'éruption, car ses facultés ectodermicides ne sont plus que virtuelles. Vienne cependant le renfort d'une inoculation par une souche étrangère herpétique banale et l'éruption sera très abondante (Surinfection). De la même façon, le virus retournera à la cavité buccale (germes salivaires).

La généralisation par voie sanguine (établie par les faits de contagion encéphalitique intra-utérine) doit pou-

vor collaborer à la diffusion du virus dans l'organisme atteint et, notamment, dans le système nerveux.

L'évolution peut se faire vers la destruction totale du virus=guérison; vers l'atténuation partielle et temporaire=rechutes; enfin, vers la mort. Mais cette dernière éventualité doit correspondre plus à l'atteinte de régions nerveuses vitales qu'à une exaltation effrénée du virus. Celui-ci doit, au contraire, être très amoindri par son combat avec l'encéphale de sa victime. En outre, le contact du virus avec l'encéphale du cadavre pendant la durée du sursis légal à l'autopsie doit contribuer à l'atténuer, ce qui explique la rareté des inoculations positives faites avec le cerveau des sujets morts d'encéphalite épidémique.

Les ectodermoses neurotropes. — Les virus de la lignée herpétique ont de l'affinité pour les cellules dérivées du feuillet embryonnaire ectodermique. Ils se placent, à cet égard, ainsi qu'aux points de vue biologique, chimique et physique, à côté des virus de la poliomyélite aiguë, de la rage et de la vaccine.

Le virus de la poliomyélite, hautement spécialisé en vue de cultiver dans le névraxe, n'a aucune affinité pour la peau.

Le virus rabique a déjà un peu plus d'affinité pour la peau. Mais il est encore très nuisible pour le névraxe. Le virus encéphalitique, très vivement nocif pour le névraxe, est capable d'acquérir une affinité dermique. Le virus herpétique, très vivement nocif pour l'épiderme, est ca-

pable d'acquérir une affinité nerveuse. Le virus vaccinal, à affinité normalement cutanée, peut, artificiellement, devenir névricide, sans cependant parvenir à perdre sa première affinité.

Tout cela pourrait s'exprimer en disant :

La peau, qui renseigne le système nerveux et le défend, est capable de lutter avec le virus vaccinal, avec le virus herpétique. Elle est impuissante à arrêter au passage le virus encéphalitique, rabique et poliomyélitique. Cette façon de voir donne à l'éruption la signification d'un moyen de défense contre les infections ectodermo-neurotropes.

Il est permis d'espérer que l'expérimentation donnera à la médecine une vaccination préventive contre l'encéphalite épidémique et une vaccination curative contre l'herpès récidivant.

Vu : Le Doyen,
H. ROGER.

Vu : Le Président de la Thèse,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Université de Paris :
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, t. 14, 4^e série : 1^o Article : *Herpès* (H. Feulard); 2^o Article : *Herpétisme* (Merklen).

Verneuil. — *Annales de Dermatologie et de Syph.*, 1885, p. 575.

Delétang. — Thèse de Paris, 1886.

Ravaut et Darré. — 1^o *Gazette des Hôpitaux*, 15.10.1903; 2^o *Ann. de Dermat. et de Syph.*, juin 1904.

Ravaut et Rabeau. — *C. R. de la Soc. de Biol.* 1921, t. 85, p. 1132.

Ravaut. — Le zona, les herpès, les fièvres herpétiques. (*In Nouveau traité de médecine*, Masson, 1922.)

Loewenstein. — 1^o *Münchn. Med. Woch.*, 1919, n^o 38, p. 369; 2^o *Klin. Monatsbl. für Augenheilk.*, 1920, t. 64, n^o 151; 3^o *Arch. für Ophtal.*, t. 94, 1917; t. 96, cahier 3-4, 1918.

Doerr et Vochting. — *Revue Gén. d'Opht.*, t. 34, p. 409.

Doerr et Berger. — *Schweiz. Med. Woch.*, 24 et 31 août 1922.

Doerr et Schnabel. — *Schweiz. Med. Woch.* : 1^o 19.5.21, 2^o 16.6.21; 3^o 1922, n^o 24.

Schnabel. — 1^o *Klin. Woch.* (Berlin), août 1922; 2^o *Klin. Woch.* (Berlin), 5.2.1923.

Doerr. — 1^o *Rev. Gén. d'Opht.*, 1920, t. 34, p. 281; 2^o *Klin. Monatsbl. für Augenheilk.*, 1920, t. 65.

Berger. — *Wien. Klin. Woch.*, octobre 1922.

Lüger et Lauda. — 1° *Dermat. Gesel* (Vienne), 25.11.1920; 2° *Gesel. für Inn. Med.* (Vienne), 17.2.1921; 3° *Opht. Gesel.* (Vienne), 14.3.21; 4° *Wien. Klin. Woch.*, 1921, n° 12; 5° *Gesel. d. Aerstze.* (Vienne), 13.5.1921; 6° *Wien. Klin. Woch.*, 1921, n° 21; 7° *Zeit. f. d. Ges. exp. Med.*, 1921, t. 24, p. 289; 8° *Zeit. f. Hygiene*, 1921, t. 94 pp. 200 et 206; 9° *Wien. Med. Woch.*, 1921, n° 29.

Kraupa. — *Münch. Med. Woch.*, 1920, n° 43, p. 1236.

Baum. — *Dermat. Woch.*, 1920, t. 70, p. 105.

Kooy. — *Klin. Monatsb. für Augenheilk.*, 1921, t. 66, p. 75.

Salmann. — *Ophtal. Gesel.* (Vienne), 14.3.1921.

Siegriest. — *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1920, t. 64.

Lipschütz. — 1° *Dermat. Woch.*, 1921, n° 30, 30 juillet; 2° *Gesel. f. Inn. Med.* (Vienne), 17.2.21.

Blanc. — 1° *Grèce-Médicale*, juillet 1922; 2° *C. R. Acad. Sciences*, 14-3.1921.

Blanc et Caminopetros. — *C. R. de la Soc. de Biologie* : 1° t. 84 pp. 629 et 659; 2° t. 85, p. 290.

Blanc, Caminopetros et Menalidi. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 20 1.22.

Blanc, Tsiminakis et Caminopetros. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 9.7.1921, t. 85, p. 290.

Isaïcu et Telia. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, t. 87, p. 57.

Nicolau et Poincloux. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922 t. 87, p. 451.

Kling, Davide et Liljenquiste. — *C. R. de la Soc. de Biol.* 1922. 13 mai; 30 juin; 13 juillet; 20 novembre.

Netter. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 15.7.21.

Netter, Césari et Durand. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 14.5.21, p. 854.

Teissier-Gastinel et Reilly. — 1° *C. R. de la Soc. de Biol.*, 14.1.1922, 22.7.22; 2° Inoculabilité de l'herpès chez les encéphalitiques, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1^{er} trimestre.

Levaditi et Harvier. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, décembre 1920, janvier et février 1922.

Levaditi. — *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 15-5-21.

Harvier. — *Paris-Médical*. 18.6.21.

Levaditi. — *C. R. Soc. de Biol*, 23.7.21.

Levaditi, Harvier et Nicolau ; Levaditi et Nicolau.

C. R. de la Soc. Biol., 25.6.21, 2.7.21, 9.7.21, 25.11.22, 2.12.22.

Levaditi. — *Les Ectodermoses neurotropes*. Masson, 1922.

Le Fèvre de Arric. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 29.7.22, 2.12.22, 6.1.23.

Ricardo Jorge. — *Bull. Mens. de l'Off. d'Hygiène*, t. 12, décembre 1920.

Salusbury et Mac Nalty. — *Rev. Int. d'Hyg. publ.*, t. 2, mai-juin 1921.

Ottolenghi-Tonietti et d'Antona. — 1° *Acad. dei Fisiocritici* (Sienne), février 1920; 2° *Policlinico*, septembre 1920.

Bastaï. — *Arch. per le Scienze Med.*, t. 45, n° 1, 1922.
cités 1 et 3.

Bastaï. — *Arch. di Biol. norm. et path.*, 74^e année, fasci-

Fontana. — *Pathologica*, 1.1.1922.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	9
Historique	13

Première partie

Les types cliniques d'herpès.

§ 1 ^{er} . — L'herpès, incident banal, l'herpès labial ..	21
§ 2. — Autres localisations de l'herpès « incident banal »	23
§ 3. — L'herpès récidivant	26
§ 4. — L'herpès avec signes généraux et nerveux ..	30
§ 5. — L'herpès associé aux maladies infectieuses ..	36

Deuxième partie

Recherches expérimentales sur l'herpès.

Chapitre premier. — Le virus. — Les sources. — Les caractères. — Les animaux réceptifs.

§ 1 ^{er} . — Découverte du virus	45
§ 2. — Sources du virus	46
§ 3. — Caractères du virus	53
§ 4. — Inoculation de l'herpès à l'homme et aux animaux :	
A) Expériences sur l'homme	55
B) Expériences sur les animaux	57

Chapitre II. — L'herpès expérimental du lapin.

§ 1 ^{er} . — L'herpès cornéen :	
Technique	58
Evolution	59
Histologie pathologique	60
§ 2. — L'herpès cutané	63
§ 3. — L'herpès génital	63
§ 4. — L'herpès des centres nerveux. — L'encéphalite expérimentale :	
Symptômes	64
Histologie pathologique	67
§ 5. — Cheminement du virus herpétique dans l'organisme du lapin	71
§ 6. — L'immunité dans l'herpès expérimental	74
§ 7. — Les races de virus herpétique	77
Conclusions	81

Troisième partie

Chapitre premier. — Résumé des notions acquises sur l'encéphalite expérimentale du lapin. — Les relations avec l'herpès expérimental.

§ 1 ^{er} . — Découverte du virus	85
§ 2. — Sources du virus	86
§ 3. — Caractères du virus	87
§ 4. — Inoculations à l'homme et aux animaux :	
I. — A l'homme	88
II. — Aux animaux	89
A) Animaux réceptifs	89
B) Mode d'infection des animaux	89
C) Lésions obtenues	90
D) Virulence des humeurs et des organes	92
E) L'immunité de l'encéphalite expérimentale du lapin	93
F) Cheminement du virus encéphalitique dans l'organisme du lapin	94

§ 5. — L'agent considéré comme cause efficiente de l'encéphalite humaine (virus C de Levaditi; virus Berlin en particulier), est-il véritablement le virus qui provoque cette maladie? Discussion des objections Kling :

A) Exposé des arguments expérimentaux de M. Kling	99
B) Analyse des arguments de M. Kling	108

Chapitre II. — Les races de virus herpétique et encéphalitique. — Infections vésiculo-kérato-encéphalitogènes de la lignée herpétique	120
Germes salivaires	121
Nocivité pour la cornée	124
Nocivité pour le système nerveux	125
Virulences comparées des membres de cette famille de virus pour la cornée et pour le système nerveux (deux courbes)	127-128
Affinité cutanée et affinité nerveuse	129
Conclusions	131

Quatrième partie

Essai de pathogénie des infections par les virus de la lignée herpétique chez l'homme.

Chapitre premier. — Dans quelle mesure peut-on appliquer à l'homme les résultats expérimentaux acquis chez le lapin	133
Chapitre II. — Comment peut-on interpréter l'immunité du système nerveux de l'homme à l'égard des virus herpétiques	138
Chapitre III. — Eruptions herpétiques. — Filiation des phénomènes chez l'homme :	
§ 1 ^{er} . — Comment se succèdent les phénomènes quand on inocule du virus herpétique à la peau humaine	142

§ 2. — Mécanisme des herpès spontanés	146
A) Herpès accidentel	147
B) L'herpès chez les herpétiques, l'herpès récidivant	148
C) L'herpès associé aux maladies infectieuses	155
Chapitre IV. — Filiation des phénomènes dans la maladie de von Economo considérée comme provoquée par un germe de la lignée herpétique.	
1° -L'unicisme	157
A) Les dualistes doivent admettre les faits suivants, qui choquent le bon sens des unicistes	159
B) Les unicistes doivent expliquer le fait suivant..	160
C) Considérations cliniques qui militent en faveur de l'unicisme	164
2° Mécanisme de la maladie de von Economo envisagée de manière uniciste	166
Chapitre V. — Les « Ectodermoses neurotropes »	177

Cinquième partie

Observations

Obs. I.	183
Etude expérimentale	193
Obs. II.	200
Conclusions	203
Bibliographie	219

IMPRIMERIE-RELIURE VERTONGEN, 50, rue Saint-Lazare

